Wissenschafts- und Technikforschung | 20
NEUE FOLGE

Klaus Angerer

Vermittlungsarbeit

Zur Untersuchung und Verwertung biologischer Materialien in der kommerziellen Naturstoffchemie

Nomos

edition sigma

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wissenschaft und Technik stellen zentrale, aber paradoxe Antriebskräfte gesellschaftlicher Veränderung dar. Gesellschaften sind elementar auf diese angewiesen, ihr Beitrag ist zugleich oft umstritten. Die Reihe Wissenschafts- und Technikforschung eröffnet ein Forum, um diese Entwicklungen insbesondere aus der Perspektive von Soziologie, Philosophie, Sozialanthropologie und Geschichtswissenschaft auszuleuchten, und bietet wissenschaftliches Grundlagen- wie wissenspolitisches Orientierungswissen.

Schriftenreihe
„Wissenschafts- und Technikforschung“
NEUE FOLGE

herausgegeben von
Prof. Dr. Stefan Böschen, RWTH Aachen
Prof. Dr. Gabriele Gramelsberger, RWTH Aachen
Prof. Dr. Jörg Niewöhner, HU Berlin
Prof. Dr. Heike Weber, TU Berlin

Bis einschließlich Band 18 herausgegeben von:
Prof. Dr. Alfons Bora, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Sabine Maasen, TU München
Prof. Dr. Carsten Reinhardt, Universität Bielefeld
PD Dr. Peter Wehling, Universität Frankfurt am Main

Band 20

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Klaus Angerer

Vermittlungsarbeit

Zur Untersuchung und Verwertung biologischer Materialien in der kommerziellen Naturstoffchemie

Nomos

edition sigma

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die Veröffentlichung wurde gefördert aus dem Open-Access-Publikationsfonds der Humboldt-Universität zu Berlin sowie durch einen Publikationskostenzuschuss der Kultur-, Sozial- und Bildungswissenschaftlichen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung der Geschwister Ingelheim Stiftung für Geisteswissenschaften in Ingelheim am Rhein.

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Zugl.: Berlin, Humboldt-Univ., Diss., 2018

1. Auflage 2021

© Klaus Angerer

Publiziert von
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden
www.nomos.de

Gesamtherstellung:
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden

ISBN (Print): 978-3-8487-6934-6
ISBN (ePDF): 978-3-7489-1022-0

DOI: https://doi.org/10.5771/9783748910220

Onlineversion
Nomos eLibrary

Dieses Werk ist lizensiert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Danksagung

Bei diesem Buch handelt es sich um überarbeitete Version meiner 2018 an der Kultur-, Sozial- und Bildungswissenschaftlichen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin eingereichten Dissertation. Ich danke Stefan Böschen für wichtige Hinweise zur Überarbeitung und Kürzung des Manuskripts und Sandra Frey von der Nomos Verlagsgesellschaft für die freundliche und kompetente Betreuung des Buchprojekts.

Der Andrea von Braun Stiftung gebührt Dank für die großzügige Förderung des Dissertationsprojekts.

Während ich die Dissertation anfertigte, habe ich von Gesprächen mit unzähligen Personen und Unterstützung seitens mehrerer Institutionen profitiert. Mein Dank gilt insbesondere meinen Betreuern Christian Kassung und Volker Hess für ihre wertvollen Ratschläge. Den TeilnehmerInnen am Forschungskolloquium von Christian Kassung sowie am Labor *Social Anthropology of Science & Technology* am Institut für Europäische Ethnologie der Humboldt Universität danke ich für engagierte Diskussionen und hilfreiche Hinweise. Ein Forschungsaufenthalt am *Centre de Recherche Médecine, Sciences, Santé, Santé mentale, Société* (Cermes3) in Villejuif hat die Ausrichtung meiner Arbeit entscheidend beeinflusst; ich danke Maurice Cassier und Jean-Paul Gaudillière für aufschlussreiche und ausführliche Gespräche. Weitere wichtige Impulse verdanke ich einem Forschungsaufenthalt am Darmstädter Graduiertenkolleg „Topologie der Technik"; mein Dank gebührt insbesondere Suzana Alpsancar, Alexander Friedrich, Petra Gehring und Christoph Hubig. Meine ehemaligen Gießener KollegInnen – vor allem Simon Duckheim, Annika Hartmann, Michael Knipper und Volker Roelcke – hatten stets ein offenes Ohr und so prägnante wie hilfreiche Rückfragen für mich.

Darüber hinaus konnte ich im Laufe der Jahre weitere wichtige, zum jeweiligen Zeitpunkt teils richtungsweisende Gespräche führen, und erfuhr ich in verschiedener Hinsicht Unterstützung. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit möchte insbesondere folgenden Personen danken: Bernadette Bensaude-Vincent, Sven Bergmann, Bettina Bock von Wülfingen, Cornelius Borck, Matthias Bruhn, Donna Drucker, Graham Dutfield, Hanna Engelmeier, Ulrike Enke, Moritz Epple, Christiane Gaedicke, Bernard Geoghegan, Sebastian Gießmann, Jeremy Greene, Mathias Grote, Nils Güttler, Ina Heumann, Reinhard Kahle, Kristian Köchy, Thomas Macho, Robert Meu-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nier, Jörg Niewöhner, Kerstin Pannhorst, Bronwyn Parry, Thomas Piecha, Irina Podgorny, Manuel Ruiz Muller, Laurens Schlicht, Cornelius Schubert, Alexander von Schwerin, Irene Serrano, Klaus Staubermann, Joseph Henry Vogel und Christian Zumbrägel.

Ohne die Offenheit und Geduld der MitarbeiterInnen des Unternehmens, in dem ich meiner Feldforschung nachgehen durfte, wäre gleichwohl nichts von all dem möglich gewesen – herzlichen Dank für alles! Ich hoffe, dass Ihr Euch auch ohne namentliche Nennung in meiner Darstellung wiedererkennt. Meinen GesprächspartnerInnen in anderen Firmen und universitären Einrichtungen danke ich selbstverständlich ebenso.

Meinen Eltern und Diana danke ich für Liebe, Geduld und Unterstützung in allen Höhen und Tiefen. Euch ist dieses Buch gewidmet.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 11

1. Einleitung 13

1.1 Hintergrund und Forschungsstand 16

1.2 Zum Ineinandergreifen von Wissensproduktion und Wertschöpfung 20

1.3 Methodische Herangehensweise 25

1.4 Inhaltsübersicht 28

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie 31

2.1 Naturstoffe in der pharmazeutischen Forschung: *Ugly ducklings* und privilegierte Strukturen 38

2.1.1 Eine kurze Geschichte der zeitgenössischen Naturstoffchemie: Warum hat sich die Pharmaindustrie von Naturstoffen abgewandt? 40

2.1.2 Naturstoffe als privilegierte Strukturen und Chemiker als Astronauten 68

2.2 Akteure und ihre Spielräume: *Big Pharma* und spezialisierte Nischenanbieter 94

2.3 Molekularer Reduktionismus als Prämisse der Naturstoffchemie und pharmazeutischen Forschung 107

2.4 Empirische Suchstrategien und rationales Wirkstoffdesign in der pharmazeutischen Forschung 143

2.5 Naturstoffe als Arzneien und Lebensmittelzutaten: Was ist wirksam, wie wird dies nachgewiesen und was darf überhaupt wirken? 158

2.6 *Access & Benefit-sharing*: Die Regulierung des Zugangs zu biologischen Materialien und des Vorteilsausgleichs durch die *Convention on Biological Diversity* 185

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

3. „Dem Zufall eine Chance geben“: Zur praktischen Konstruktion eines Geschäftsmodells in der Naturstoffchemie 195

3.1 Die Tätigkeitsfelder des Unternehmens 197

3.1.1 Substanzverkauf 199

3.1.2 Auftragsarbeiten 208

3.1.3 Entwicklung und Produktion synthetischer Derivate 213

3.1.4 Forschung und Entwicklung 234

3.1.5 Diversifizierung: Pharma, *Food* und Kosmetik 254

3.1.6 Zwischenfazit: Rekurrente Praktiken in verschiedenen Geschäftsfeldern 263

3.2 „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“: In welcher Form bietet das Unternehmen Naturstoffe an? 265

3.3 Reine Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur als Kern des Geschäftsmodells und praktische Angelegenheit 281

3.3.1 Molekularer Reduktionismus als Kern des Geschäftsmodells 282

3.3.2 Reinigungspraktiken und ihre Hintergründe 294

3.4 Sammeln und Anhäufen: Der Reiz der großen Zahl 317

3.4.1 Sammeln und Bestellen: Wie kommt das Unternehmen an Biomaterialien? 321

3.4.2 Wie werden Sammlungen angelegt, geordnet und gepflegt? 341

3.4.3 Die Schattenseiten der Akkumulierung 367

3.5 Gezielte Suche nach Neuem oder bloßer Zufall? 372

3.5.1 Wie werden Pflanzen ausgewählt? Zur Mobilisierung und Zähmung von Zufallsmomenten 375

3.5.2 „Dem Zufall eine Chance geben“: Die Suche nach Naturstoffen als experimentelle Anordnung 395

3.6 Fazit: Zum Verkauf ungetesteter Naturstoffe 399

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

4. „Mit Wissenschaft Geld zu verdienen, ist nicht einfach“: Wertschöpfungsprozesse und -strategien in der Naturstoffchemie 407

4.1 Forschung als Produktion 409

4.2 Strategien im Umgang mit informationellen Ressourcen und geistigem Eigentum: Geheimhaltung, Offenlegung und Patentierung 426

4.3 Wertschöpfung durch De- und Rekontextualisierungsprozesse 451

4.3.1 „*Taking the nature out of natural products*“: Zur De- und Rekontextualisierung der Bestandteile von Biomaterialien 453

4.3.2 „Wir haben keine Möglichkeit, das nachzuvollziehen, und die Ursprungsländer haben erst recht keine“: Rechtlich-administrative und sozioökonomische De- und Rekontextualisierung 459

4.4 Vermittlungsarbeit: Wertschöpfungsprozesse und -strategien in der Naturstoffchemie 480

4.4.1 Was vermittelt das Unternehmen? Zum Potenzial isolierter Naturstoffe 490

4.4.2 Scheitern als Normalzustand? 495

4.5 Fazit 505

5. Zusammenfassung 511

Abbildungen 519

Anhang 531

Bibliografie 537

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Projekt Angerer“: Die Bezeichnung für ‚meine Pflanzen‘; 10.11.2011 519

Abbildung 2: Säule für chromatografische Trennungen (Vortrennung); 24.11.2011 520

Abbildung 3: Fraktionen mehrerer Biomaterialien (je acht pro Biomaterial); 24.11.2011 521

Abbildung 4: Feintrennungen (bis zu 100 je Fraktion); 7.12.2011 521

Abbildung 5: Tabelle, in der die Resultate der Feintrennungen einer Fraktion verzeichnet sind; 19.12.2011 522

Abbildung 6: Auswahl und Markierung von *Peaks* in einem Chromatogramm; 7.12.2011 523

Abbildung 7: Markierte *Peaks* in einem Chromatogramm; 7.12.2011 523

Abbildung 8: *Solidago canadensis* an einem Bahndamm; 9.9.2011 524

Abbildung 9: Feintrennungen in beschrifteten Kartons, in Laborräumen zwischengelagert; 7.12.2011 525

Abbildung 10: Das Pflanzenlager von außen; 10.11.2011 525

Abbildung 11: Das Pflanzenlager von innen; 6.10.2011 526

Abbildung 12: Etikettierte Röhrchen für das anfängliche *Profiling*; 5.10.2011 527

Abbildung 13: Isolierte Reinsubstanzen in einem Karton, der im Kühlschrank gelagert wird; 16.1.2012 528

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 14: Bearbeitung von Pflanzenmaterial für die Extraktion; 5.10.2011 529

Abbildung 15: Proben für die Analyse in der HPLC; 23.11.2011 529

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

1. Einleitung

Ende 2013 hatte die Stiftung Warentest Schokolade verschiedener Marken getestet und dabei die Sorte Voll-Nuss des Herstellers Ritter Sport mit der Note „mangelhaft" bewertet. Der Grund war eine laut der Stiftung fehlerhafte Kennzeichnung eines Inhaltsstoffs: Der Aromastoff Piperonal sei fälschlicherweise als „natürliches Aroma" deklariert worden, obgleich es sich, so wurde unterstellt, um ein synthetisches Aroma handelte (vgl. Dowideit und Kapalschinski 2013). Den anschließenden Rechtsstreit gewann Ritter Sport; die Verbraucherschützer mussten ihre Aussagen zurückziehen, da sie nach Einschätzung des Gerichts auf der Grundlage der durchgeführten Analysen keine belastbaren Schlüsse bezüglich der Herstellungsweise des Aromas ziehen konnten (vgl. Mulke 2014). Gleichwohl wurde nun öffentlich diskutiert, bis zu welchem Grad der Veränderung Bestandteile von Biomaterialien als natürlich gelten können. Häufig wurden die einschlägigen Vorgaben der Aromenverordnung der EU skandalisiert, z. B. durch den durchaus zutreffenden Hinweis: „Natürliches Aroma kann auch aus Schimmelpilzen stammen" (Kohlmann 2014).

Ich war zu jenem Zeitpunkt dabei, das Material auszuwerten, welches ich bei der Feldforschung für mein Dissertationsprojekt zusammengetragen hatte. Ich hatte mich vor allem mit einem Unternehmen beschäftigt, das aus Pflanzen und Mikroorganismen isolierte Naturstoffe und davon abgeleitete synthetische Derivate in der Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikbranche zum Verkauf anbietet und teils selbst erforscht.[1] Dass auf einmal debattiert wurde, was Naturstoffe eigentlich sind, wie sie gewon-

1 Als „Naturstoffe" – im Englischen *Natural Products* – werden sogenannte Sekundärmetaboliten aus dem Stoffwechsel von Organismen bezeichnet, d. h. nicht große Moleküle wie z. B. Proteine, aus denen Lebewesen bestehen, sondern kleine Moleküle wie Alkaloide, die, sofern man ihnen Funktionen zuschreibt, z. B. Schutz vor Fressfeinden oder Parasiten bieten können. Ein Naturstoff ist als chemische Reinsubstanz das Resultat eines aufwendigen Bearbeitungsprozesses, nicht ein Ausgangsmaterial. Als „Biomaterialien" werden im Gegensatz dazu vergleichsweise wenig bearbeitete Rohmaterialien bezeichnet, z. B. gemahlenes und getrocknetes Pflanzenmaterial oder Bodenproben, die Mikroorganismen enthalten. Eine chemische Verbindung bzw. Substanz lässt sich aus einem Gemisch, wie es Extrakte aus Sicht der Chemie darstellen, durch *physikalische Trennungsverfahren* gewinnen, während eine Verbindung nur durch *chemische Reaktionen* verändert oder weiter aufgespalten werden kann, z. B. in Molekülfragmente oder einzelne Atome.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nen werden und inwiefern es gerechtfertigt ist, sie als natürlich einzustufen, stieß selbstverständlich auf großes Interesse meinerseits.

Spannender als die Frage nach der Natürlichkeit von Verfahren und Substanzen und den entsprechenden lebensmittelrechtlichen Konventionen fand ich freilich andere Aspekte, die direkte Anknüpfungspunkte zu meiner Forschung boten. So bezog Ritter Sport sein Piperonal von dem Aroma-Lieferanten Symrise – einem Anbieter, der wiederum zu den Kunden des Unternehmens, mit dem ich mich befasste, gehörte. Woraus der Aromastoff gewonnen wurde, blieb letztlich unbekannt: Symrise gab eine Garantieerklärung ab und versicherte, dass die Substanz, die u. a. in Dill und Pfeffer enthalten ist, aus einer pflanzlichen Quelle stamme (vgl. Dowideit und Kapalschinski 2013). Das geheim gehaltene Herstellungsverfahren offenbarte Symrise nur dem Gericht, nicht der Öffentlichkeit (vgl. Bergt 2014). Als ich den Leiter der Forschungsabteilung des untersuchten Unternehmens darauf ansprach, zeigte er sich alles andere als überrascht von der Vorgehensweise, die Symrise verfolgte. Piperonal, so erläuterte er, sei eine strukturell relativ einfache Verbindung, die aus diversen Pflanzen isoliert wie auch problemlos synthetisch hergestellt werden könne (vgl. X1, 12.1.2014, P552).[2] Mein Gesprächspartner – ein freundlicher, vielseitig interessierter Chemiker, der fast immer ein offenes Ohr für meine oftmals naiven Nachfragen hatte – sah keinen Grund, an der Erklärung von Symrise zu zweifeln, obgleich ihm nicht bekannt war, welche Ausgangsmaterialien der Aroma-Lieferant nutzte; er vermutete, dass es sich um Sesam handeln könne (vgl. X1, 13.1.2014, P553). Dass dieses Detail geheim gehalten wurde, lag ihm zufolge nahe; andernfalls hätte Symrise Konkurrenten ungewollt Hinweise darauf gegeben, in welchen Spezies Piperonal in besonders hoher Konzentration zu finden ist. Sein Arbeitgeber war gerade, so fügte er hinzu, auf der Suche nach Biomaterialien, die eine Substanz, welche Himbeeren ihren typischen Geschmack verleihe, in höherer Konzentration enthalte als Himbeeren selbst; Informationen zu Quellen und Isolierungsverfahren waren ebenso Geschäftsgeheimnisse.

2 Verweise auf ein Datum und ein anonymisiertes Kürzel beziehen sich auf Primärdokumente, d. h. transkribierte Interviews, Gesprächsnotizen, Feldnotizen oder E-Mails von GesprächspartnerInnen. Mehr Information zu den einzelnen Personen und Dokumenten findet sich im Anhang. Den Konventionen ethnografischer Forschung gemäß werden alle Personen, Firmen und Örtlichkeiten anonymisiert dargestellt. Dies ist auch deshalb unumgänglich, weil das Unternehmen relativ klein ist; den Firmennamen zu erwähnen, käme beinahe einer namentlichen Nennung einzelner Beschäftigter gleich, sobald ich deren Aufgabenbereich eingrenze.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Allerdings produziert das Unternehmen Naturstoffe im Gegensatz zu Symrise nicht im industriellen Maßstab; seine Rolle ist auf die Entdeckung, Isolierung und Bestimmung von Verbindungen, die Suche nach Quellen für bestimmte Inhaltsstoffe sowie die Entwicklung geeigneter Isolierungsverfahren beschränkt. Als kleiner Anbieter ist das Unternehmen in lange Wertschöpfungsketten eingebunden; es bietet forschungsintensive Produkte an, die einer Bearbeitung durch nachgelagerte Akteure bedürfen, bevor eine Abgabe an Endverbraucher infrage kommt. Es ist stark durch diese Positionierung als Vermittler geprägt: Es vermittelt, so möchte ich zeigen, auf vielfältige Art und Weise zwischen Lieferanten von Biomaterialien und größeren Firmen, die ausreichend finanzkräftig sind, um Arzneimittel oder andere Produkte zu entwickeln und diese auf den Markt zu bringen. Nur in dieser spezifischen Konstellation besteht Nachfrage nach den angebotenen Substanzen. Denn die isolierten Naturstoffe werden zum Verkauf angeboten, *ohne* sie zuvor auf ihre Wirkungen zu testen – ein ungewöhnlicher Ansatz in der Branche. Es handelt sich um bewusst unfertig belassene Ressourcen für die Forschung und Entwicklung.

Ein weiterer Bezug der geschilderten Anekdote zu meiner Fallstudie drängte sich geradezu auf: So war der Aufbau von Substanzen auf molekularer Ebene für meinen Gesprächspartner das maßgebliche Kriterium für ihre Identität. Zwar differenziert die EU-Aromenverordnung nach der Herstellungsweise von Stoffen und grenzt so natürliche von nicht natürlichen Aromen ab. Die Möglichkeiten, Biomaterialien und deren Bestandteile zu vermarkten, sind im Nahrungsmittelsektor daher eng mit gesetzlichen Normen verknüpft; für das Unternehmen ist dies vor allem aus Marketinggründen von Belang – insofern, als sich regulatorische Vorgaben auf die Präferenzen von Kunden auswirken. Natürlichkeit wird so zu einem Label für Produkte (vgl. X1, 12.1.2014, P552). Abgesehen davon, daran ließ mein Gesprächspartner keinen Zweifel, sei es aus Sicht der Chemie gleichgültig, ob Verbindungen natürlicher oder synthetischer Herkunft sind (vgl. X1, 13.1.2014, P553). Als ausschlaggebend für ihre Eigenschaften sah er allein ihre Molekülstrukturen. Nicht zufällig gilt die Naturstoffforschung als Teildisziplin der Chemie: Sie ist an dem Punkt angesiedelt, an dem Bestandteile von Lebewesen – materiell wie auch als Wissensobjekte – auf Moleküle reduziert und auf dieser Grundlage zu Rohmaterialien der Forschung gemacht werden.

Vor dem Hintergrund der Streitigkeiten um Piperonal zeichnen sich die Konturen meiner Arbeit deutlich ab. Mir geht es um folgende Fragen: Wie werden Biomaterialien in der Naturstoffchemie verarbeitet? Wie werden Daten, Substanzen und Wissen erzeugt, umgewandelt und weitergegeben?

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Durch welche Praktiken, Strategien und Verfahren wird auf dieser Grundlage ökonomischer Wert generiert? Inwiefern und auf welche Art und Weise greifen Wissensproduktion und Wertschöpfung ineinander? Und was könnte an den beschriebenen bio-basierten Wertschöpfungsprozessen und Forschungspraktiken spezifisch oder neuartig sein? Um diese Fragen zu beantworten, beziehe ich mich in erster Linie auf Erkenntnisse aus meiner Feldforschung in dem erwähnten Naturstoffunternehmen.

Einen wichtigen Teilaspekt meiner Arbeit bilden Fragen nach der Regulierung des Zugriffs auf biologische Materialien und der Verwertung daraus resultierender Produkte durch die Normen der *Convention on Biological Diversity* (CBD). Die CBD etabliert einen Rahmen für den Zugang zu sogenannten genetischen Ressourcen und den Vorteilsausgleich zwischen deren Bereitstellern und Nutzern; ein Zusammenhang, der meist unter das Stichwort *Access & Benefit-sharing* gefasst wird, oft sogar zum Akronym ABS verdichtet. Für die kommerzielle Naturstoffchemie wie auch für öffentliche Forschungseinrichtungen ist dies deshalb relevant, weil die CBD den Herkunftsländern genetischer Ressourcen das Recht einräumt, an den damit erwirtschafteten Einkünften zu partizipieren, und so die Beziehungen zwischen Lieferanten und Abnehmern biologischer Materialien unwiederbringlich verschoben hat. Mich interessieren die Regelungen der CBD dabei weniger in rechtlicher Hinsicht, sondern vor allem in dem Maße, in dem sie im alltäglichen Umgang mit Biomaterialien und daraus gewonnenen Ressourcen zum Tragen kommen.

1.1 Hintergrund und Forschungsstand

In meiner Magisterarbeit hatte ich mich mit dem Thema „Bioprospektion" beschäftigt und dafür in Ecuador eine Reihe von Interviews geführt. Mein Ziel war gewesen, konkrete Bioprospektionsprojekte zu begleiten und Laborpraktiken oder wenigstens Verhandlungen um Zugangsmodalitäten nachzuverfolgen; in der kurzen Zeit, die ich vor Ort war, gelang mir dies freilich nicht: Entweder gab es gerade keine derartigen Projekte oder ich bekam davon nichts mit. Auf der Grundlage zahlreicher Gespräche konnte ich dennoch einige interessante und teils kontroverse Einschätzungen zusammentragen, u. a. zur Rolle des botanischen und medizinischen Wissens indigener Bevölkerungsgruppen, zum Vorteilsausgleich im Sinne der CBD oder zur Frage der Patentierung von Erfindungen, die auf Biomaterialien

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

basieren.[3] Meine Studie war aber zu weit angelegt; den Abgrund zwischen Lebewesen in ihren Herkunftsregionen und daraus nach unzähligen Transferschritten und Umwandlungen entwickelten Produkten konnte ich, wie kaum anders zu erwarten, nicht überbrücken. Daher wollte ich nun im Detail betrachten, wie spezifische Akteure an Biomaterialien kommen, diese bearbeiten und weitergeben sowie Wissen und ökonomischen Wert generieren. Die kommerzielle Naturstoffchemie lag als Untersuchungsgegenstand nahe.

Ich musste zu meiner Überraschung allerdings feststellen, dass nur wenige sozial-, kultur- oder geschichtswissenschaftliche Quellen sich *ausdrücklich* mit der Naturstoffforschung befassen. In der historiografischen Literatur werden entsprechende Fallbeispiele regelmäßig thematisiert, doch meist nicht unter diesem – aus Sicht der Akteure so üblichen wie eindeutigen – Begriff adressiert. Stattdessen werden Naturstoffe oft mit anderen Materialien biologischer Herkunft zusammen abgehandelt; die Innovationsforscherin Vivien Walsh spricht z. B. von einem „extractive paradigm", welches die pharmazeutische Industrie im 19. Jahrhundert geprägt habe, verweist in ihren Erläuterungen aber ohne klare Differenzierung mal auf isolierte Reinsubstanzen, d. h. Naturstoffe, mal auf Extrakte, also viel weniger intensiv bearbeitete Bestandteile von Lebewesen (2004: 191). Andere Quellen beziehen sich bewusst auf weite Begriffe wie z. B. *Biologics*, um sämtliche Verwendungsweisen biologischer Materialien in der Pharmaforschung auf einmal erfassen zu können (vgl. Schwerin u. a. 2013). Nun gibt es keinen zwingenden Grund, Akteursbegriffe zu verwenden, wenn andere analytische Zugänge größeren Erkenntnisgewinn versprechen; zudem prägen mancherlei Gemeinsamkeiten den Umgang mit diversen Ressourcen tierischer, pflanzlicher oder mikrobieller Herkunft. Für mein Untersuchungsziel ist es gleichwohl unverzichtbar, neben derartigen Kontinuitäten und Parallelen insbesondere die Differenzen zwischen Naturstoffen und anderen Materialien herauszuarbeiten. Für den Ansatz des Unternehmens ist diese Abgrenzung schließlich über terminologische Fragen hinaus

3 Einige Schlüsse daraus habe ich in kondensierter Form veröffentlicht (vgl. Angerer 2009). Für eine Zusammenfassung meiner Magisterarbeit mit dem Titel „Biodiversität, Bioprospektion und Biopiraterie in Ecuador – Diskurse, Praktiken und Materialitäten" siehe https://www.hu-berlin.de/de/ueberblick/menschen/ehrungen/humboldtpreis/archiv/2010/angerer (Zugang 19.5.2017). Eine detaillierte Auseinandersetzung mit den Hintergründen der Erforschung und Vermarktung der Biodiversität in Ecuador und diesbezüglichen Streitfällen findet sich in Michael K. Dorseys unveröffentlichter Dissertation „Commercialization of Biodiversity: Processes, Actors, and Contestation in Ecuador, 1536–2001" (2005).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

praxisrelevant. Mehr noch: Naturstoffe – und eben *nicht* Extrakte oder Fraktionen – zu gewinnen und anzubieten, ist *das* zentrale Merkmal des Geschäftsmodells.

Die obigen Anmerkungen gelten ebenso für wichtige Arbeiten zu Wertschöpfungsprozessen, die auf gesammelte Biomaterialien zurückgehen: Die Naturstoffchemie bildet meist nur einen Teilaspekt und wird unter Bezug auf andere thematische Schwerpunkte behandelt. Die Geografin Bronwyn Parry beleuchtet in ihrer Monografie *Trading the genome. Investigating the commodification of bio-information* den Umgang mit Bestandteilen biologischer Materialien z. B. vor dem Hintergrund historischer Sammlungspraktiken und arbeitet einige diesbezügliche Kontinuitäten und Diskontinuitäten heraus. Ihr Hauptinteresse liegt freilich auf den beschleunigten Dynamiken der Zirkulation von Biomaterialien und daraus gewonnener Ressourcen im Zuge von deren Umwandlung in zunehmend informationelle Güter (vgl. 2004b). Die Anthropologin Cori Hayden wiederum beschränkt sich in ihrer detaillierten Studie zu ethnobotanischen Bioprospektionsprojekten in Mexiko hauptsächlich auf die dortigen Verhältnisse und berücksichtigt die Weiterverarbeitung aus Biomaterialien erzeugter Proben und Daten nur am Rande; nicht umsonst trägt ihr Buch den Titel *When Nature Goes Public: The Making and Unmaking of Bioprospecting in Mexico* (vgl. 2003).

Für mich bestand eine Herausforderung folglich darin, mich von Quellen zu lösen, die anderweitige Schwerpunkte setzen. So hatte ich mich, durch mancherlei Parallelen verleitet, zunächst vor allem mit Arbeiten zu heutigen oder historischen Praktiken in der Molekularbiologie und der Biotechnologie befasst – bis mir auffiel, dass Literatur zu Hintergründen, welche die Chemie seit Langem prägen, hilfreichere Anknüpfungspunkte für mein Forschungsinteresse bietet. Erläuterungen dazu, wie Molekularisierungsprozesse jenseits der Molekularbiologie zum Tragen kommen, finden sich in Abschnitt 2.3; bedenkt man, wie weit die Naturstoffchemie in das 19. Jahrhundert zurückreicht, erlangt meine Arbeit hierdurch eine gewisse historische Tiefe. Ähnlich verhält es sich mit sozialwissenschaftlichen Beiträgen zur Wertschöpfung auf der Grundlage biologischer Materialien, die unter Schlagwörtern wie *biovalue* oder *biocapital* verhandelt werden (vgl. Sunder Rajan 2006; Waldby 2002): Das Präfix „Bio-“ setzt gewissermaßen voraus, was erst zu belegen ist – dass es Spezifika gibt, welche auf der biologischen Herkunft von Ressourcen beruhen. Gegenüber derartigen Ansätzen, die meist besonders neuartige biotechnologische Verfahren oder Geschäftsmodelle thematisieren und daraus Schlüsse ziehen, die sie mehr oder weniger auf die gesamte bio-basierte Ökonomie übertragen, soll mei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ne Fallstudie als Korrektiv dienen. Die Naturstoffchemie ist hierfür, so hoffe ich, ein geeigneter Untersuchungsgegenstand: Sie liegt am Schnittpunkt mehrerer wissenschaftlicher Disziplinen, ist seit dem 19. Jahrhundert in unterschiedlichen Ausprägungen etabliert und in heterogene Praxiszusammenhänge sowie kommerzielle Dynamiken eingebunden – von der Sammlung biologischer Materialien über chemische Stoffkreisläufe hin zur Wissensproduktion und Wertschöpfung in der Pharmaindustrie. Zu betrachten, was an der Vorgehensweise des Unternehmens neuartig ist und was nicht, mag manche Beiträge zur Theoriebildung in anderem Licht erscheinen lassen.

Die vielfältigen Bezüge, welche für eine Beschäftigung mit der Naturstoffchemie relevant sind, bedingen, dass ich – neben den bereits genannten Gruppen von Quellen – auf Literatur aus diversen Disziplinen und zu zahlreichen Themen zurückgreifen musste. Im Vordergrund stehen historiografische und sozialwissenschaftliche Arbeiten zur Arzneimittelforschung und zur Zulassung, Vermarktung und Nutzung von Medikamenten (vgl. z. B. Gaudillière 2005b). Wissenschaftstheoretische Studien zur Pharmaforschung bieten einen Rahmen, der für die mehrmals thematisierte Spannung zwischen Zufallsmomenten und gezieltem Entwerfen eine große Rolle spielt (vgl. z. B. Adam 2008). Beiträge zur Geschichte und Systematik von Wissenspraktiken des Sammelns und Klassifizierens helfen, einige diesbezügliche Spezifika des Geschäftsmodells zu erläutern (vgl. Güttler und Heumann 2016b; Kohler 2007). Darüber hinaus greife ich auf klassische Grundlagentexte der Wissenschaftsgeschichte zurück, um den Ansatz des Unternehmens als besondere experimentelle Anordnung zu beschreiben (vgl. Fleck 2006; Rheinberger 2006a). Zudem verweise ich auf diverse Fallstudien aus der Kulturwissenschaft und den *Science & Technology Studies*, wenn thematische Parallelen dies nahelegen. Abgesehen von inhaltlichen Bezügen hilft Literatur aus der ethnografisch inspirierten Wissenschaftsforschung, die Aufmerksamkeit dafür zu schärfen, dass vermeintlich klare Trennlinien oftmals verwischen, wenn man die Praktiken nachverfolgt, durch welche sie konstituiert werden (vgl. u. a. Latour 2007). Dies gilt nicht zuletzt für die Abgrenzung von Wissensproduktion und Wertschöpfung, wie ich im folgenden Abschnitt darlege.

Wichtige Quellen, die nicht der kultur-, sozial- oder geschichtswissenschaftlichen Literatur zuzurechnen sind, lassen sich grob in drei Kategorien unterteilen: Juristische Beiträge zum Zusammenspiel von geistigem Eigentumsrecht und Innovationen in den Lebenswissenschaften greife ich in Abschnitt 4.2 auf. Um den aktuellen Stand und die jüngere Geschichte der Naturstoffchemie und der Wirkstoffforschung zu erläutern, nutze ich zu-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dem eine Vielzahl an Artikeln bzw. Lehrbüchern aus der chemischen, pharmakologischen und biomedizinischen Fachliteratur. Anlässlich der Auseinandersetzung mit der Regulierung der Nutzung und Verwertung genetischer Ressourcen im Sinne der Vorgaben der CBD beziehe ich mich ferner auf politik-, wirtschafts- und rechtswissenschaftliche Arbeiten, neben einigen im Auftrag von Behörden angefertigten Marktstudien sowie Einschätzungen Forschender, die selbst zum Kreis der Nutzer biologischer Materialien zählen.

1.2 Zum Ineinandergreifen von Wissensproduktion und Wertschöpfung

Wie lässt sich ein Geschäftsmodell erfassen, beschreiben und einordnen? Zunächst ist festzuhalten, dass es sich bei der Einrichtung, die ich in meiner Fallstudie betrachte, um ein *Unternehmen* handelt, das Naturstoffe isoliert, erforscht und zum Verkauf anbietet. Obgleich sich Firmen – je nach Geschäftsmodell, Standort, Größe, Hintergrund und anderen Faktoren – in vielerlei Hinsicht unterscheiden und mit der Einordnung in diese Kategorie mitnichten hinreichend beschrieben sind, ist es doch banal, beinahe eine Tautologie, zu unterstreichen, dass sie auf kommerziellen Erfolg ausgerichtet sind. Daraus folgt, dass sozioökonomische, rechtliche oder geschäftliche Überlegungen, Strategien und Kontexte von Beginn an eine entscheidende Rolle spielen und nicht erst im Anschluss an – wie auch immer verstandene – ‚eigentliche' Forschungstätigkeiten diesen gewissermaßen aufgepfropft werden oder sie von außen überwuchern. Aufgrund dieser unumgänglichen kommerziellen Ausrichtung sind in meiner Fallstudie geschäftliche Überlegungen und pharmakologische Belange so wenig sauber voneinander zu trennen wie wirtschaftliches Handeln und Forschungspraktiken im Labor. Es handelt sich um Forschung als Produktion, als Hervorbringen von Waren, die u. a. Substanzen, Methoden oder Informationen zu Wirkstoffen umfassen, und nicht um die Fabrikation von Wissen als Selbstzweck – ohne als Gegenmodell ein Zerrbild akademischer Forschung zu postulieren, in der es um nichts als zweckfreie Erkenntnis ginge.

Auf welche Art und Weise sich Praktiken der Wissensgenerierung und Prozesse ökonomischer Wertschöpfung in meinem Fallbeispiel durchdringen, ist Gegenstand dieser Arbeit. Epistemologische, geschäftliche, rechtliche, biologische, chemische und pharmakologische Aspekte analysiere ich daher nicht separat voneinander, sondern als Dimensionen *derselben* heterogenen Operationsketten, die sich in der Praxis ständig überlagern und

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bisweilen ununterscheidbar werden. Dies ist z. B. dann der Fall, wenn bei der Beschaffung – nicht zufällig eine Bezeichnung aus der Betriebswirtschaftslehre – von Pflanzen seltene Spezies gemieden werden, unabhängig davon, worauf ihre Seltenheit zurückgeht: Ob sie nur an wenigen Orten *in situ* existieren, womöglich vom Aussterben bedroht sind oder aus anderen Gründen besonders teuer sind, ist gleichgültig.

Dass in meiner Analyse mancherlei übliche Grenzziehungen unterlaufen werden, ist die Folge einer methodischen Vorgehensweise, die für die *Science & Technology Studies* charakteristisch ist. Denn zahlreiche vermeintlich selbstverständliche Abgrenzungen neigen zu verschwinden, wenn man die Praktiken und Prozesse rekonstruiert, durch die sie hervorgebracht, umgesetzt oder aufrechterhalten werden. Ob man dies im Sinne der Wissenschaftssoziologin Sheila Jasanoff als Koproduktion von u. a. Märkten, Regulierung, Verbrauchern und Wissen betrachtet (vgl. Dumit 2012: 98) oder im Sinne der Akteur-Netzwerk-Theorie als Übersetzungsleistung zwischen heterogenen Elementen, die sich im Zuge der Konstruktion von Netzwerken allesamt verändern und nicht mehr dauerhaft stabilen, hiervon unbeeinträchtigten Sphären zuordnen lassen (siehe z. B. Callon 2006: 180ff.), ist an dieser Stelle nebensächlich.

Nicht nur in der ethnografisch geprägten Wissenschaftsforschung ist die Feststellung, dass eine trennscharfe Unterscheidung zwischen Wissensproduktion und ökonomischer Wertschöpfung nicht immer möglich ist, zu einem Gemeinplatz geworden. Für die Wissenschaftsgeschichte gilt Ähnliches: So unterstreichen Nils Güttler und Ina Heumann, in welchem Maße „‚[d]as Ökonomische' des Sammelns […] über jene Bereiche hinaus[geht], die leicht in einen kausalen Zusammenhang mit wirtschaftlichen Tätigkeiten gebracht werden können (wie etwa Logistik oder Buchhaltung)", und sich „auf historisch spezifische Weise in wissenschaftlichen Idealen und Werten" manifestiert (2016a: 20). Den Hintergrund dieser Überlegungen bildet „eine Erweiterung des Ressourcenbegriffs über dessen gängige, ökonomische Bedeutung hinaus", wie der Wissenschaftshistoriker Mitchell Ash darlegt: „Die Ressourcen, die hier gemeint sind, können finanzieller, aber sie können auch kognitiver, apparativer, personeller, institutioneller oder rhetorischer Art sein" (2002: 32). Ein „allzu rigides Auseinanderhalten von vermeintlich wissenschafts‚externen' und wissenschafts‚internen' Faktoren" sei hinfällig (ebd.: 33). Er bezieht sich dabei auf „Ressourcenensembles" in den „Sphäre[n]" Wissenschaft und Politik (ebd.). Der Medizinhistoriker Volker Roelcke teilt die Stoßrichtung von Ashs Beitrag, doch geht ihm dieser nicht weit genug. Roelcke erscheint es problematisch, Wissenschaft und Politik „als vor der ‚Mobilisierung' der jeweils anderen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

‚Sphäre' voneinander getrennte Entitäten" zu verstehen (2010: 183). Schließlich seien „Bereiche wissenschaftlichen Handelns […], die nichts mit dem Politischen zu tun haben" wie auch „Bereiche des Politischen, die nicht von den Wissenschaften quasi kontaminiert sind", kaum denkbar (ebd.). Seine programmatische Folgerung lautet: „Jegliche Form der Wissensproduktion hat eine politische Dimension" (ebd.: 176). Sein Plädoyer für eine „systematisierte Einbeziehung und Reflexion" der „jeglichem wissenschaftlichen Handeln inhärent[en]" politischen Dimension (ebd.: 177) lässt sich auf ökonomische Faktoren übertragen, welche der Wissensgenerierung inhärent sind. Roelcke deutet dies selbst an, wenn er die Frage aufwirft, „welches konkrete wissenschaftliche Handeln ohne Verwendung materieller, finanzieller oder sozialer Ressourcen zur Wissensproduktion sowie Strategien zur Optimierung ihrer Verfügbarkeit […] auskommt" (ebd.: 183) – eine Frage, die sozioökonomische und politische Aspekte gleichermaßen zu adressieren scheint. Ein solches inhärent politisches wie auch ökonomisches Verständnis impliziert u. a., dass natürliche Ressourcen nur in spezifischen Praxiszusammenhängen zu Ressourcen wissenschaftlicher Forschung und wirtschaftlicher Wertschöpfung werden. Um dies zu plausibilisieren, sei auf zwei Studien verwiesen: So kommt der Rechtswissenschaftler Alain Pottage hinsichtlich heutiger Bioprospektionsprojekte und deren Interesse an genetischen Ressourcen zu ähnlichen Schlüssen wie Roelcke,[4] während der Geograf Michael Flitner am Beispiel von Saatgut nachzeichnet, wie dieses im 20. Jahrhundert von – so der Titel seiner Arbeit – „Sammler[n], Räuber[n] und Gelehrte[n]" in wechselnden historischen und politischen Konstellationen zu verschiedenartigen Ressourcen gemacht wurde (vgl. 1995). Wird ein weiter Ressourcenbegriff mit einem Verständnis von ökonomischer Praxis gekoppelt, welches über das Ringen um monetäre Einkünfte hinaus z. B. die Anhäufung von Materialien und Daten oder das Aushandeln von Zugangsrechten und -bedingungen einschließt, fällt es nicht schwer zu erkennen, dass sämtliche wissenschaftlichen Tätigkeiten des Unternehmens von ökonomischen Anliegen und Bedingungen durchdrungen sind.

Eine möglichst simultane Berücksichtigung pharmakologischer und ökonomischer Gesichtspunkte wird freilich seit Langem in Managementratgebern für die Pharmaindustrie eingefordert. Der Medizinhistoriker Je-

4 „Genetic resources are no more natural than any other ‚natural' resource, and any productive engagement with the question of bioprospecting has to address the multiplicity of processes and regimes in which ‚natural' materials precipitate from social interactions" (Pottage 2006b: 139).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

remy Greene zitiert z. B. den Berater Paul de Haen, der schon 1949 in einem Lehrbuch zu pharmazeutischem Marketing postulierte, dass es für die erfolgreiche Entwicklung neuer Produkte nicht genüge, Forschung und Marketing miteinander zu koordinieren; die beiden Tätigkeitsfelder müssten synchronisiert werden (vgl. 2007: 29).[5] De Haen zufolge wäre es ein strategischer Missgriff, unter Berücksichtigung ausschließlich pharmakologischer Kriterien einen Wirkstoff zu entwickeln und erst im Anschluss daran zu fragen, für welchen Markt dieser bestimmt ist und welche Chancen dort bestehen. Der Anthropologe Joseph Dumit fasst diese Sichtweise folgendermaßen zusammen: „[I]f there is no market for a drug, it will not matter whether it works. Marketers inside pharma companies have therefore extended the bioinvestment argument to direct research; research is valuable only to the extent that it produces profitable results" (2012: 97). Wenn Forschung im Verhältnis zu kommerziellen Weichenstellungen übergewichtet werde, bestehe das Risiko, nichts als elegante Antworten auf irrelevante Fragen zu geben, so ein von Dumit zitierter Artikel aus der Fachzeitschrift *Pharmaceutical Executive*, wobei es andererseits ohne ausreichende Forschung überhaupt kein Produkt gebe (vgl. ebd.). Marketing-Überlegungen sollten demnach von Beginn jeglicher Forschung an berücksichtigt werden, nicht erst sozusagen nach getaner Arbeit im Labor.[6] Wie ein wissenschaftssoziologischer Beitrag zur biomedizinischen Forschung und ihrer Regulierung betont, kommen derartige Forderungen inzwischen bereits in Bezug auf in der vorklinischen Entwicklung befindliche Wirkstoffe zum Tragen – lange, bevor es um Arzneien geht, die in absehbarer Zeit auf den Markt kommen könnten: „[I]n the age of risk-factor

5 Das Modell einer Synchronisierung von Forschung und Marketing setzte sich jedoch nicht ohne Widerstand durch. Bei Merck, Sharpe & Dohme wurden MitarbeiterInnen der Marketingabteilung in den 1950er-Jahren z. B. nur zögerlich zur Teilnahme an Besprechungen der Forschungsabteilung zugelassen; sie durften zunächst nicht einmal das Wort ergreifen (vgl. Greene 2007: 29).

6 Demgegenüber wird in den *Science & Technology Studies* postuliert, dass vermeintlich voneinander abgegrenzte Dimensionen (z. B. kommerzielle und wissenschaftliche) in praktischen Vollzügen *a priori* nicht unterscheidbar sind – während Management-Ratgeber annehmen, dass sie von vornherein in separaten Sphären verortet *sind*, jedoch in synchronisierter Weise berücksichtigt werden *sollten*. Welche Elemente sich jeweils verbinden und dabei verschieben, ist im Sinne der STS nicht allgemein zu beantworten, sondern eine empirisch zugängliche Frage, die im Einzelfall zu betrachten ist. *A priori* lassen sich keine kategorisch unterschiedenen Bereiche von Entitäten oder Praktiken bestimmen, die in jedem Fall von Bedeutung wären. Es kommt darauf an, was Akteure unternehmen oder unterlassen, um Verbindungen zu knüpfen oder zu kappen (vgl. Latour 2002: 104).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

medicine and chemoprevention, marketing has become closely associated with the production of new molecules from their early stages" (Cambrosio u. a. 2009: 652).

Was in Management-Handbüchern gefordert oder in wissenschaftshistorischen und ethnografischen Analysen rekonstruiert wird, muss indes nicht dem subjektiven Erleben und den Motiven der Akteure entsprechen. Ich gehe also nicht davon aus, dass die angesprochenen Überlegungen den Beschäftigten bei jedem Arbeitsschritt bewusst sind oder ihr Handeln leiten. Vielmehr nehme ich an, dass bestimmte epistemologische Prämissen und ökonomische Rationalitäten – mal mehr, mal weniger bewusst – in Verfahren implementiert sind und sich in alltäglichen Handlungsmustern überlagern. Auf diese Weise prägen sie Arbeitsroutinen, Forschungs- und Produktionsprozesse sowie Wertschöpfungsstrategien. Folgt man dem Wissenschaftshistoriker John Pickstone, wirken in der wissenschaftlichen Praxis *ways of knowing* und *ways of working* stets zusammen und bilden bestimmte Arten von *working knowledge* (vgl. 2011: 235); zusätzlich ließe sich vielleicht von *ways of producing value* sprechen, die Arbeitsweisen und Wissensproduktion durchdringen. Auf Einschätzungen zu den Motiven und dem Grad der bewussten Verankerung bestimmter Prämissen im Handeln von Akteuren verzichte ich daher weitgehend. Stattdessen gilt es, im Sinne der *Rules of Method* des Wissenschaftssoziologen Bruno Latour, den Akteuren zu folgen und möglichst wenige Vorannahmen hinsichtlich der jeweils relevanten Elemente und Unterscheidungen zu treffen (vgl. 1987: 258). Hier liegt einer der Vorzüge eines weit gefassten Praxisbegriffes, wie ihn z. B. der Soziologe Andreas Reckwitz skizziert.[7] Ein Begriff von Praktiken, der nicht nur Verhaltensweisen und körperliche Tätigkeiten umfasst, sondern auch – um innerhalb des Themenfelds dieser Arbeit zu bleiben – institutionelle und materielle Arrangements, Traditionen wissenschaftlicher Disziplinen, Umgangsweisen mit Experimentalsystemen, durch Geschäftsbeziehungen geprägte Handlungsspielräume und Routinen innerhalb von Organisationen, kann sich ohne Weiteres definitiver Zuschreibungen hinsichtlich der mentalen Zustände von Akteuren enthalten:

> A „practice" (*Praktik*) is a routinized type of behaviour which consists of several elements, interconnected to one other: forms of bodily activities, forms of mental activities, ‚things' and their use, a background

7 Die Theorie sozialer Praktiken, wie sie Reckwitz versteht, ist nicht deckungsgleich mit der soziologischen Praxistheorie überhaupt oder der Akteur-Netzwerk-Theorie; siehe den Sammelband von Schatzki u. a. (2001).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> knowledge in the form of understanding, know-how, states of emotion and motivational knowledge. A practice – a way of cooking, of consuming, of working, of investigating, of taking care of oneself or of others, etc. – forms so to speak a ‚block' whose existence necessarily depends on the existence and specific interconnectedness of these elements, and which cannot be reduced to any one of these single elements. [...] A „practice" thus crosses the distinction between the allegedly inside and outside of mind and body (Reckwitz 2002: 249f. & 252).

Die charakteristische Verschwommenheit eines weiten Praxisbegriffes mag eine Stärke wie auch eine Schwäche sein. Sie erlaubt indes, aus meinem empirischen Material eine Heuristik handlungsleitender Grundannahmen abzuleiten und zu analysieren, wie sich in der Naturstoffchemie Wissensproduktion und Wertschöpfung durchdringen.

1.3 Methodische Herangehensweise

Meine Arbeit beruht vor allem auf Feldforschung in einem Naturstoffunternehmen und zahlreichen Gesprächen mit dessen MitarbeiterInnen. Das Unternehmen hatte ich ausfindig gemacht, nachdem ich in einem Fachartikel zu neuartigen Ansätzen in der Naturstoffforschung davon gelesen hatte. Mein Zugang zum Feld war überraschend unproblematisch: Ein ehemaliger Mitarbeiter, der nun in einer Agentur zur Wirtschaftsförderung in der Biotechnologiebranche tätig war, hatte mir im Laufe eines Interviews empfohlen, mich an den Leiter der Forschungsabteilung zu wenden und gab mir dessen – nicht öffentlich einsehbare – E-Mail-Adresse. Auf meine schriftliche Anfrage erhielt ich bald eine Antwort und nach einigen Telefonaten wurde ich eingeladen, mein Anliegen persönlich vorzustellen. Im Gespräch mit dem Geschäftsführer und meinem Ansprechpartner war deren größte Sorge, dass die meisten KollegInnen zu beschäftigt mit ihrer Alltagsroutine sein könnten, um sich auf meine Nachfragen einzulassen – weniger die Wahrung von Geschäftsgeheimnissen, wie ich befürchtet hatte. Dennoch unterzeichnete ich eine Geheimhaltungserklärung, bevor die Feldforschung beginnen konnte; eine, soweit ich einschätzen kann, übliche Voraussetzung für ethnografische Studien in Firmen.

Meine teilnehmende Beobachtung in dem Unternehmen bestand aus einer Vielzahl von Besuchen über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten. Zu Beginn hatte ich mit einem Mitarbeiter in Wäldern und auf Wiesen in der Umgebung seines Wohnorts Pflanzen gesammelt; die Idee

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

war, ‚meine Pflanzen' auf ihrem Weg durch alle Bearbeitungsschritte zu verfolgen und so sämtliche Abteilungen kennen zu lernen. Dies funktionierte, so war mein Eindruck, relativ gut; die Proben durchliefen den üblichen Prozess und erfuhren keine Sonderbehandlung – abgesehen davon, dass sie intern unter der Bezeichnung „Projekt Angerer" registriert wurden, weshalb immer wieder gescherzt wurde, dass dieser Auftrag ganz schön teuer für mich würde (siehe Abb. 1). Die einzelnen Pflanzen hatte der Leiter der Forschungsabteilung bewusst ausgesucht. So war sichergestellt, dass tatsächlich Interesse an deren Inhaltsstoffen bestand: Die Pflanzen aufzutrennen, war keine bloße Gefälligkeit; die daraus gewonnenen Substanzen wurden in den Katalog aufgenommen und stehen seitdem wie andere Produkte zum Verkauf. Darüber hinaus traf ich einige KollegInnen, die nicht mit den Proben aus meinen Pflanzen zu tun hatten, sondern u. a. für die Synthese von Derivaten, die Mikrobiologie oder die Forschung an Wirkstoffen verantwortlich waren. Zu Beschäftigten, die ausschließlich für finanzielle Belange oder die Vermarktung zuständig waren, hatte ich wenig Kontakt; kommerzielle und marktorientierte Zielsetzungen und Faktoren spiegelten sich allerdings in vielen Tätigkeiten wider und wurden in so gut wie allen Interviews thematisiert. Ich gehe folglich davon aus, dass die Einblicke, welche ich gewinnen konnte, aussagekräftige Schlüsse zum Ineinandergreifen von Wertschöpfung und Wissensproduktion erlauben. Seit Abschluss der intensiven Phase der Feldforschung stehe ich in losem, doch mehr oder weniger regelmäßigen Kontakt zu meinem wichtigsten Gesprächspartner, dem Leiter der Forschungsabteilung; über einzelne Interviews vor Ort sowie zahlreiche Telefonate und E-Mails blieb ich über die Geschicke des Unternehmens informiert und stellte ich Rückfragen, die mir bei der Durchsicht und Kodierung des empirischen Materials in den Sinn kamen. Neben selbst zusammengetragenen Primärquellen greife ich ferner in anonymisierter Form auf publizierte wissenschaftliche Artikel von MitarbeiterInnen sowie Pressemitteilungen zurück. Meine Vorgehensweise bei der Feldforschung mag Gefahr laufen, die seitens des Unternehmens angestrebte Linearität des Trennungs- und Analyseprozesses unbeabsichtigt zu reproduzieren. Ich habe mich daher bemüht, auch Aspekte zu berücksichtigen, die der verfahrensbedingten Linearität widerstreben, z. B. dann, wenn infolge der Akkumulation von Rohmaterialien, Proben und Substanzen Unordnung überhandzunehmen droht.

Zu Beginn war mein Interesse weiter angelegt. Ich hatte vor, stärker auf die biologische Herkunft der verwendeten Ressourcen einzugehen und war weniger auf ökonomische Wertschöpfung fokussiert. Abgesehen von

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der Naturstofffirma führte mich die Feldforschung in mehrere Abteilungen eines botanischen Gartens, wo ich Gespräche führte und MitarbeiterInnen begleitete; ich nahm an einer akademischen Konferenz zur Arznei- und Gewürzpflanzenforschung teil und besuchte eine praktische Übung für Studierende der pharmazeutischen Biologie. Zudem interviewte ich weitere WissenschaftlerInnen an Universitäten wie auch in der Pharmaindustrie. Die meisten dieser zusätzlichen Besuche und Gespräche haben nicht direkt Eingang in meine Arbeit gefunden; im Hintergrund, so hoffe ich, halfen sie mir gleichwohl, besser zu verstehen, was den Ansatz des Unternehmens von anderen forschungsintensiven Umgangsformen mit Bestandteilen von Lebewesen unterscheidet. Die Verengung auf eine Fallstudie zu einer einzigen Firma spiegelt meinen Lernprozess und die damit verbundene thematische Zuspitzung wider: Zunehmend musste ich erkennen, dass die bloße Tatsache der Arbeit mit Biomaterialien nicht zwangsläufig zu ähnlichen Praktiken, Zielen und Strategien führt. So weisen das Unternehmen und der botanische Garten, den ich besuchte, mancherlei Gemeinsamkeiten auf; z. B. dann, wenn man sie als Sammlungen von Wissensdingen betrachtet oder die Sammlungsökonomien in den Vordergrund rückt. Mein Fallbeispiel aus der Naturstoffchemie durchgehend vor der Kontrastfolie eines botanischen Gartens zu präsentieren, hätte jedoch kaum zu den Schwerpunkten gepasst, die sich im Laufe der Analyse des empirischen Materials herauskristallisierten.

Die Primärdokumente aus der Feldforschung, also transkribierte Interviews, schriftliche Aussagen, gescannte handschriftliche Notizen und Fotos, habe ich in ATLAS.ti kodiert. Bei der Analyse und Interpretation des empirischen Materials habe ich mich an den Vorgaben der *Grounded Theory* orientiert (vgl. z. B. Charmaz 2006). Umfangreiche Bestände an Sekundärliteratur aus der Naturstoffchemie und Wirkstoffforschung – d. h. von Akteuren aus dem weiteren Umfeld des Unternehmens verfasste Beiträge – ergänzen die Primärquellen und bilden einen Teil meiner eigenen Suche: Denn viele Aspekte des Geschäftsmodells waren mir während der Besuche vor Ort nicht vollständig klar; sie erschlossen sich mir bei der Auswertung der Primärdokumente und der Lektüre von Fachartikeln. Wie ungewöhnlich der Ansatz des Unternehmens ist, verstand ich z. B. erst, als ich vor dem Hintergrund der Feldforschung Aufsätze aus der Fachliteratur las; für meine GesprächspartnerInnen war dies offenbar so selbstverständlich, dass sie nicht auf die Idee kamen, darauf hinzuweisen. Indem ich Primärquellen mit Sekundärquellen aus der Naturstoffforschung verknüpfe, also quasi an den Gegenstand heran- und von ihm wegzoome, hoffe ich, dessen Konturen schärfer nachzeichnen zu können. Letztlich soll daraus – auf die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Gefahr hin, dieses Schlagwort zu überstrapazieren – eine *Multi-Sited Ethnography* resultieren (vgl. Marcus 1995), die sich über mehrere, teils verstreute Orte erstreckt und durch den Einsatz diverser methodischer Strategien, die Nutzung heterogener Quellenbestände sowie eine länger andauernde Untersuchung variierender Intensität und Tiefenschärfe gekennzeichnet ist.

1.4 Inhaltsübersicht

Kapitel 2 ist den Hintergründen und Kontexten der kommerziellen Naturstoffchemie gewidmet. Bezüge auf organisatorische, technologische und infrastrukturelle Rahmenbedingungen, epistemologische und methodologische Prämissen sowie historische Hintergründe verwebe ich absichtlich ineinander. Zunächst diskutiere ich einige Narrative und Metaphern, die in der Auseinandersetzung mit der Entwicklung und Nutzung von Arzneien in Anspruch genommen werden. Dann werfe ich die Frage auf, welche Rolle Naturstoffe in der heutigen pharmazeutischen Forschung spielen. Erst der weitgehende Rückzug beinahe aller Pharmakonzerne aus der eigenständigen Bearbeitung der Bestandteile von Biomaterialien hat, so lege ich dar, eine Nische freigegeben, in der spezialisierte Firmen in Konkurrenz mit anderen Substanzanbietern Naturstoffe als Ressourcen für die Forschung verkaufen. Die Fokussierung der Großindustrie auf automatisierte Hochdurchsatz-Tests setzt den Spielräumen aller Akteure dabei enge Grenzen; Substanzen, die damit nicht kompatibel sind, haben schlechte Chancen. Anschließend befasse ich mich mit dem molekularen Reduktionismus, welcher die Pharmabranche wie auch die Naturstoffchemie prägt. Vor diesem Hintergrund betrachte ich daraufhin das Spannungsverhältnis zwischen Zufallsmomenten und gezielter Gestaltung bei der Wirkstoffentdeckung. Inwiefern die Entwicklungspfade von Naturstoffen in der Pharmaforschung mit regulatorischen Auflagen zusammenhängen, betrachte ich dann vor der Kontrastfolie ihrer Nutzung als Lebensmittelzutaten; ich erörtere u. a., wie die Wirksamkeit von Arzneien in klinischen Studien nachgewiesen wird und was dies im Umkehrschluss für Produkte bedeutet, die im therapeutisch relevanten Sinne nicht einmal wirken dürfen. In diesem Zusammenhang beschäftige ich mich auch damit, wie sich die hohen Misserfolgsraten in der Arzneimittelentwicklung auf Anbieter in der Frühphase der Forschung auswirken. Abgerundet wird das Kapitel durch einen – als Fazit dienenden – Abschnitt zur Regulierung des Zugangs zu biologischen Materialien und des Vorteilsausgleichs durch die CBD, die in

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den 1990-er Jahren vermutlich zur Abwendung der Pharmaindustrie von Naturstoffen beitrug. Zugleich etablierten die entsprechenden Regelungen einen Rahmen, in dem kleinere Firmen sich darauf spezialisieren konnten, Pharmakonzernen sämtliche mit der Bereitstellung von Biomaterialien und deren Bestandteilen verbundenen Mühen abzunehmen.

In Kapitel 3 geht es um das Geschäftsmodell des Unternehmens in einer Nische des zuvor beschriebenen Felds. Ich untersuche darin, wie sich Dynamiken der geschäftlichen Nischenbildung, der fachlichen Spezialisierung und der praktischen Organisation des Arbeitsalltags überlagern. Zunächst stelle ich die verschiedenen Tätigkeitsfelder vor und arbeite heraus, wie sich in mehreren Bereichen ähnliche basale Praktiken wiederholen; so wird in rekurrenten Zyklen u. a. getrennt, analysiert, ausgewählt, variiert und gespeichert bzw. gelagert. Vor dem Hintergrund der Spezialisierung auf einen ungewöhnlichen Ansatz bemüht sich das Unternehmen zugleich um eine Diversifizierung seiner Produkte und Dienstleistungen, um Risiken zu streuen und die Abhängigkeit von einzelnen Kunden zu mindern. Entscheidend ist, so lege ich dar, dass das Unternehmen Naturstoffe in einer Form anbietet, die an die Bedürfnisse von Kunden aus mehreren Industriebranchen angepasst ist. Dies impliziert eine Fokussierung auf Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur als Kern des Geschäftsmodells, wie der folgende Abschnitt zeigt. Insbesondere betrachte ich, wie sich dieser molekulare Reduktionismus in der Auftrennung von Proben niederschlägt und was die Reinheit von Substanzen in der Praxis ausmacht. Gegenstand des nächsten Abschnitts sind die Sammlungsökonomien des Geschäftsmodells: Wie kommt das Unternehmen an Biomaterialien und macht es deren Bestandteile zu einer geordneten Sammlung? Welche Rolle spielen Klassifikationspraktiken, die für Sammlungen allgemein charakteristisch sind? Damit verknüpft ist abschließend die Frage nach Zufall und gezielter Suche bei der Naturstoffisolierung. Am Beispiel der Auswahl von Pflanzen erläutere ich, wie Zufallsmomente systematisch mobilisiert und zugleich gezähmt werden. Als experimentelle Anordnung ist der Ansatz des Unternehmens durch die Spannung zwischen der rigiden Verengung auf ein spezifisches Ziel und der Abhängigkeit von Zufallsfunden gekennzeichnet.

Kapitel 4 handelt von Wertschöpfungsstrategien und -prozessen in der Naturstoffchemie. Zunächst betrachte ich, wie das Unternehmen Trennungs- und Analyseverfahren organisiert, um Forschung zu einem in Serie ablaufenden, standardisierten Produktionsprozess zu machen, bevor ich darauf eingehe, wie es Information zu Substanzen und deren Eigenschaften offenlegt bzw. geheim hält und mitunter durch Patente oder Verträge

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

absichert, um in der Konkurrenz mit anderen Anbietern und teils den eigenen Kunden zu bestehen. Ein besonderes Augenmerk lege ich anschließend auf De- und Rekontextualisierungsprozesse, die für das Geschäftsmodell maßgeblich sind. Um die Bestandteile von Biomaterialien anschlussfähig zu machen, ist es nicht nur erforderlich, aus Extrakten präzise definierte Reinsubstanzen zu gewinnen. Welche Dinge und Daten aus bestimmten Zusammenhängen gelöst sowie in andere eingebettet werden und welche Spielräume dies Akteuren eröffnet, ist darüber hinaus in sozioökonomischer und rechtlicher Hinsicht von Bedeutung. Ich deute den Beitrag des Unternehmens dabei als Vermittlungsleistung:[8] Nicht nur die Isolierung reiner Substanzen lässt sich als Vermittlung – in diesem Fall zwischen Chemie und Biologie – verstehen, sondern ebenso die Etablierung geschäftlicher Beziehungen zu einerseits Sammlern und andererseits Pharmakonzernen. Abschließend werfe ich die Frage nach Spezifika der Wertschöpfung auf der Grundlage biologischer Materialien auf. Die Antwort, die ich gebe, bezieht sich auf das Potenzial, das vermittelt wird, und verweist auf die Zeitlichkeit der betrachteten Prozesse. Um das Potenzial von Naturstoffen langfristig zu erhalten, ist es unnötig und bisweilen gar hinderlich, Pflanzen oder Bodenproben in ihrer ursprünglichen Beschaffenheit zu konservieren. Ein dauerhafter Zugriff auf Rohmaterialien wird unnötig, sobald daraus Substanzen isoliert wurden, die als gekühlt gelagerte, leicht zirkulierbare Chemikalien verfügbar sind. Insofern das Potenzial einer künftigen Nutzung vermittelt wird, ist der Gebrauchswert von Naturstoffen zum Zeitpunkt ihres Verkaufs nicht absehbar. Dass die meisten Projekte in der Arzneimittelforschung früher oder später scheitern, bildet angesichts dessen nicht die Kehrseite der Wertschöpfung; vielmehr handelt es sich um eine ihrer zentralen Eigenheiten.

Wie in der Naturstoffchemie mit den Normen der CBD zum Zugang zu genetischen Ressourcen und zur Verteilung damit erzielter Einkünfte umgegangen wird, bildet ein Querschnittsthema, das ich an mehreren Stellen betrachte; in Abschnitt 2.6 z. B. in Bezug darauf, wie sich die in den 1990-er Jahren neuen regulatorischen Vorgaben auf das Interesse der Industrie an Naturstoffen auswirkten. In Abschnitt 4.3.2 zeige ich, wie die Verantwortung für die Erfüllung der Regelungen der CBD verwässert wird, indem isolierte Naturstoffe weitergegeben werden, ohne dass ihre Zirkulation für Herkunftsländer und Lieferanten von Biomaterialien nachvollziehbar wäre.

8 Für Vorüberlegungen hierzu siehe Angerer (2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

Bevor ich auf Hintergründe und Kontexte der kommerziellen Naturstoffchemie eingehe, möchte ich Überlegungen dazu anstellen, welche Begriffe und Metaphern geeignet sind, um die Entwicklungspfade der angebotenen Produkte wie auch die Spielräume der beteiligten Akteure – spezialisierte Anbieter und ihr Umfeld, einschließlich der Pharmaindustrie – zu beschreiben. Soziologische, anthropologische und historiografische Debatten zur zeitgenössischen Biomedizin nehmen häufig Bezug auf den rapide ansteigenden Gebrauch chemischer Substanzen zur Behandlung von Krankheiten und zur Verbesserung von Gesundheit und Wohlbefinden. Derzeit, so die Diagnose, befinden wir uns im „age of drugs" (Cloatre und Pickersgill 2014: 434). Die Tendenz, Lebensfunktionen auf medikamentösen Interventionen zugängliche Zusammenhänge engzuführen, wird als Teil eines Prozesses der *pharmaceuticalization* gedeutet, eingebunden in eine „redefinition or reconfiguration of health ‚problems' as having a pharmaceutical solution" (Williams u. a. 2011: 710). Wird dieser Prozess zugleich als „translation or transformation of human conditions, capabilities and capacities into opportunities for pharmaceutical intervention" (ebd.: 711) verstanden, eröffnet er diversen Akteuren geschäftliche Gelegenheiten. Dies scheint kaum erklärungsbedürftig zu sein; Pharmafirmen haben selbstverständlich Interesse daran, bestimmte Lebensphänomene als Probleme zu markieren, für die sie – bis auf die molekulare Ebene passgenaue – Lösungen parat haben. Angesichts der Expansion pharmazeutischer Interventionen stellt sich indes umso dringender die Frage, wie die entsprechende Nachfrage geschaffen und gelenkt wird, wie Krankheitsbilder definiert und propagiert werden, für welche Indikationen sowie nicht-therapeutische Eingriffsmöglichkeiten geforscht wird und wie sich dies auf Vorstellungen von Gesundheit, Wohlbefinden oder Normalität auswirkt. Die Untertitel der Bücher von Greene und Dumit, die diesem Zusammenhang mit Blick auf die jüngere Vergangenheit und die Gegenwart nachspüren, sind vielsagend: *Drugs and the Definition of Disease* bzw. *How Pharmaceutical Companies Define Our Health* (Dumit 2012; Greene 2007). Dabei ist zu beachten, dass die konstatierte *pharmaceuticalization* nicht lediglich eine Reaktion auf eine präexistierende Nachfrage oder einen präzise umrissenen medizinischen Bedarf darstellt; sie geht ebenso auf Veränderungen im Konsumverhalten, auf pharmazeutisches Marketing und auf gewandelte

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

regulatorische Vorgaben im Gesundheitswesen zurück (vgl. Abraham 2010: 616f.).

Inwiefern ist dies für die Naturstoffchemie relevant? Richtet man – gewissermaßen umgekehrt herum dem Ansatz einer Biografie von Medikamenten folgend (vgl. Van der Geest u. a. 1996) – den Blick von Prozessen, welche das Marketing, den Konsum und die Verbreitung pharmazeutischer Produkte betreffen, zurück auf die Erforschung von Wirkstoffen, fällt auf, dass in dieser frühen Phase die Prägung durch Konsummuster und Krankheitsdefinitionen weniger greifbar ist. Schließlich handelt es sich um Produkte, die nicht auf einen Gebrauch durch Endnutzer abzielen, sondern auf Kunden innerhalb der Industrie, also um hochgradig spezialisierte Ressourcen zur weiteren Bearbeitung in der Forschung und Entwicklung. Insbesondere beim Verkauf nicht getesteter Naturstoffe ist deren etwaiger Nutzen keineswegs abzusehen. Es ist nicht nur weitgehend offen, für welche therapeutischen Indikationen eine Substanz vielleicht weiterentwickelt werden kann. Vielmehr sind die zum Verkauf stehenden Produkte nicht einmal für bestimmte Industriesektoren prädestiniert; sie können gleichermaßen von Pharmafirmen genutzt werden wie auch in der Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie. Da die „pharmazeutische Wirkstoff-Forschung [...] im weitesten Sinne zur angewandten Chemie" gehört (Schummer 2004: 629), überrascht es nicht, dass Naturstoffe in sämtlichen Branchen nachgefragt werden, die auf den Zugang zu neuen chemischen Verbindungen angewiesen sind. Dennoch geht es in diesem Kapitel in erster Linie um diejenigen Hintergründe des Felds, die für die Nutzung isolierter Substanzen in der Pharmaforschung ausschlaggebend sind, z. B. im Hinblick auf die Entwicklung und Zulassung von Arzneien. Naturstoffanbieter werden nämlich trotz des nivellierenden Moments, das aus der ergebnisoffenen Bereitstellung chemischer Diversität an Kunden in unterschiedlichen Branchen resultiert, stark durch strategische Ausrichtungen und Trends innerhalb der Pharmaindustrie geprägt, die weiterhin ihren Hauptkundenstamm stellt. Erfahrungswerte und Erwartungen bezüglich deren Nachfrage spiegeln sich u. a. in der Auswahl von Biomaterialien wider; gezielt werden solche Biomaterialien ausgesucht, die vermutlich bestimmte pharmazeutisch relevante Substanzklassen enthalten. Insofern Annahmen von Kunden hinsichtlich künftiger Konsummuster und Krankheitsbilder soweit wie möglich antizipiert werden, schlagen soziale Prozesse der *pharmaceuticalization* indirekt bis auf die Ebene der isolierten Verbindungen durch. Deutlich ausgeprägter ist dieser Zusammenhang freilich im Fall eigenständiger Forschungsprojekte zu Naturstoffen, die sich im

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Unterschied zum Substanzverkauf klar an spezifischen Indikationen und Konsummustern ausrichten.

Angesichts der losen Koppelung zwischen Naturstoffen und deren späterer Nutzung erscheint es fraglich, ob die häufig verwendete Metapher einer Biografie von Arzneimitteln einen geeigneten Rahmen für meine Fallstudie bietet (vgl. Van der Geest u. a. 1996). Anthropologische Untersuchungen der *social lives of medicines* (vgl. Whyte u. a. 2002) bzw. der Biografien von Heilmitteln erlauben zwar, sich wandelnde Begrifflichkeiten, Nutzungsweisen oder Bedeutungszuschreibungen, die mit Medikamenten verbunden sind, aus einer Multi-Level-Perspektive zu erschließen (vgl. Van der Geest 2011). Doch werden dabei soziale, kulturelle oder symbolische Dimensionen gegenüber den – hier im Vordergrund stehenden – materiellen, ökonomischen und institutionellen Prozessen der Entwicklung pharmazeutischer Produkte und der Konstruktion ihrer Wirksamkeit übergewichtet (vgl. Pordié und Hardon 2015: 1; Pordié 2015: 36). Darüber hinaus läuft die Metapher der Biografie Gefahr, allzu lineare Narrative des Lebens von Arzneimitteln entlang mehr oder weniger fixer Zwischenschritte nahezulegen. Wie zahlreiche Beispiele heute erfolgreicher Medikamente zeigen, deren Entwicklung von Sackgassen, umdefinierten Zielsetzungen, zwischenzeitlichem Scheitern und unverhofften, kaum erwarteten Durchbrüchen geprägt war, verläuft die Erforschung, Bearbeitung und Zulassung von Wirkstoffen jedoch meist alles andere als linear. Für Arzneimittel, die auf dem Markt sind, gilt dies nicht minder; ihre *social lives* sind u. a. davon abhängig, ob sie verschreibungspflichtig sind, für welche Indikationen sie zugelassen wurden, in welche Marketingstrategien sie eingebunden sind und wie sie von ÄrztInnen, Verbrauchern und PatientInnen genutzt werden.

Biografien von Medikamenten müssen daher auf eine Art und Weise erzählt werden, die ihre Geburt nicht auf die Geschichte der Entdeckung und Entwicklung eines Wirkstoffes verengt. Wie der Wissenschaftshistoriker Bruno Strasser warnt, wäre dies gleichbedeutend damit, sich in der Biografie einer Person nur mit den Umständen ihrer Geburt zu befassen (vgl. 2008: 304). Strasser verweist zu Recht auf ganze Schichten an materiellen Transformationen, kulturellen Bezugsräumen, rechtlichen Bedingungen und sozioökonomischen Beziehungen, durch die Medikamente zu komplexen Objekten werden, deren Geschichte sich mitnichten auf die der enthaltenen Wirkstoffe reduzieren lässt (vgl. ebd.). Darüber hinaus sind Meistererzählungen, die einen linearen, obgleich mühseligen Weg von der Entdeckung eines Moleküls oder Effekts bis zum Einsatz eines Me-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dikaments nachverfolgen,[9] deshalb schon verkürzend, weil die chemischen Substanzen, mit denen solche Narrative meist beginnen, ihrerseits keineswegs eindimensionale Geschichten aufweisen. Doch ist es durchaus möglich, auf die Ebene der Wirkstoffentdeckung und -entwicklung zu fokussieren, ohne in lineare Narrative zurückzufallen. Dies belegen historiografische Arbeiten, welche die wechselvolle, in diverse Kontexte eingebettete Wissens- und Wissenschaftsgeschichte von Wirkstoffen in all ihren Verästelungen nachvollziehen; z. B. die Studien des Medizinhistorikers Heiko Stoff zu Enzymen, Hormonen und Vitaminen als Träger spezifischer, in ihrer biologischen Herkunft begründeter Wirkungsweisen im frühen 20. Jahrhundert (vgl. 2012). Die damalige Konstellation aus Lebensreformbewegung, Naturstoffchemie und Trends innerhalb der Pharmaindustrie führte im deutschen Sprachraum zur Ausprägung eines bis in die 1950er-Jahre auf Enzyme, Hormone und Vitamine beschränkten, normativ aufgeladenen Begriffes von Wirkstoffen (vgl. Stoff 2013: 89), der klar abwich vom heutigen Verständnis bioaktiver Moleküle *jeglicher* Herkunft als Wirkstoffe.

Meine auf die heutige Wirkstoffforschung bezogene Fallstudie erfordert ebenso die Berücksichtigung zahlreicher Aspekte, welche über die erwähnten verengten Standardnarrative hinausgehen – nicht nur in Bezug auf rechtliche Vorgaben oder ökonomische Konkurrenz, sondern auch hinsichtlich der unvermeidbaren Wechselfälle in der Nutzung von Substanzen. Schließlich führt zum Leidwesen von Firmen kein vorgezeichneter Weg von isolierten Naturstoffen direkt zu Medikamenten. Dies legen schon Ausdrücke wie „Leitstruktur“ oder „Wirkstoffkandidat“ nahe, die zur Bezeichnung neuer Moleküle verwendet werden: Begriffe, die notorisch auf sich verzweigende, nur undeutlich absehbare Möglichkeitsspielräume verweisen. Sie deuten an, dass es mehr Zwischenstufen und überraschende Wendungen zwischen völliger Unkenntnis der Wirkungsweise vage bestimmter Stoffe und vollständigem Verständnis beherrschbarer, wohl definierter Substanzen gibt, als man zunächst erwarten würde. Bezüglich des ontologischen Status derart schwer fassbarer, in ständigem Wandel begriffener Entitäten bleibt festzuhalten, dass „zwischen voller Kausalität

9 Strasser fasst dieses Narrativ wie folgt zusammen: „A (usually lonely male) laboratory scientist, in search of a molecule that could cure a (usually deadly) disease, stumbles (usually accidentally) on a specific substance that is effective against that specific disease. The long and complex path from the scientist's test tube to the patient's pillbox is conspicuously absent from the story“ (2008: 304).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

und schierer Inexistenz viele metaphysische Schattierungen existieren" (Latour 2007: 124).

Vor diesem Hintergrund muss meine Analyse der Naturstoffchemie und Wirkstoffentdeckung darauf bedacht sein, eine „teleologisch[e] Historisierung von Forschungsprozessen als Ergebnis einer logischen Folge von Entdeckungen" (Balz u. a. 2008: 186) zu umgehen. Es gilt verkürzende Deutungsmuster zu vermeiden, die das Endergebnis von Prozessen retrospektiv schon in deren Anfangszuständen angelegt sehen und die Rolle von „Zufallsbeobachtungen, erfahrungsgesteuertem Handeln in der Medizin und von all jenen zwar unbeabsichtigten, aber nicht zufälligen Wendungen der Forschung, die gemeinhin als ‚serendipity' bezeichnet werden" (ebd.), unterschätzen. Im Vergleich zur Metapher einer Biografie von Arzneimitteln, die leichtsam Gefahr läuft, die Vorstellung einer beinahe zwangsläufigen Abfolge von Entwicklungsstufen nahezulegen, ist der von dem Medizinhistoriker Jean-Paul Gaudillière vorgeschlagene Begriff *drug trajectories* besser geeignet, um die komplexen ‚Flugbahnen' von Heilmitteln zwischen Wissenschaft, Industrie und Medizin nachzuverfolgen (vgl. 2005b: 605ff.). Solchermaßen konzipiert sind Laufbahnen von Medikamenten keineswegs von Anfang an absehbar. Ihr Entstehungskontext spielt eine Rolle, ohne den späteren Verlauf ihrer *trajectories* zu prädeterminieren; vielmehr können Momente der Stagnation sowie Verzweigungen, Verschiebungen und Neuanfänge auftreten. *Drug trajectories* dienen als heuristische Ansatzpunkte, um die komplexen Netzwerke, in die Entwicklung, Produktion und Gebrauch von Arzneien eingebettet sind, der Analyse zugänglich zu machen (vgl. ebd.: 603).

Was Gaudillière für Arzneimittel vorschlägt, lässt sich auf isolierte Reinsubstanzen und daraus gewonnene Wirkstoffe übertragen. Diesbezüglich könnte man von *drug lead trajectories* als Heuristiken zur Untersuchung von Wertschöpfungsprozessen in der Naturstoffchemie sprechen.[10] Substanzen und Daten durchlaufen im Zuge ihrer Bearbeitung zwischen Lieferanten von Biomaterialien, Akademie und diversen Industriebranchen unterschiedlichste Bahnen – manche auf ein früh anvisiertes Ziel ausgerichtet, während andere umhermäandern oder zu stagnieren scheinen, bis

10 Am Beispiel der Erforschung aus den Hautsekretionen südamerikanischer Pfeilgiftfrösche isolierter Alkaloide und daraus entwickelter Derivate habe ich solche *drug lead trajectories* an anderer Stelle rekonstruiert, einschließlich der politischen und rechtlichen Streitigkeiten, die in diesem Fall virulent wurden (vgl. Angerer 2013b).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sie letztlich ganz anders gebraucht werden als zu Beginn erwartet.[11] Vorübergehender Stillstand auf den *trajectories* von Biomaterialien, Naturstoffen und Derivaten schließt eine Nutzung Jahre oder Jahrzehnte später nicht aus, lassen sich derartige Materialien mithilfe moderner Konservierungstechnologien doch beinahe unbegrenzt lange in verwertbarem Zustand lagern. Die möglichen Laufbahnen isolierter Reinsubstanzen sind mindestens so vielfältig wie die von Arzneien, wenn nicht sogar noch offener.

Der schwer übersetzbare Begriff *trajectory* bedeutet auch „Geschossbahn" (vgl. Balz u. a. 2008: 187). Auf metaphorischer Ebene verweist er auf das Idealbild von Arzneimitteln als Zauberkugeln oder *magic bullets*, das zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Paul Ehrlich geprägt wurde, um ein Medikament zu bezeichnen, „das treffsicher wirkt, ohne den übrigen Organismus zu schädigen" (Winckelmann 2008: 122), indem es den pathogenen Erreger, nicht aber gesundes Gewebe betrifft (vgl. Greene 2007: 15).[12] So sehr der Begriff im Laufe der Zeit popularisiert und über Ehrlichs Kriterien hinaus ausgeweitet wurde, bis er um die Mitte des 20. Jahrhunderts zu einem Synonym für hochwirksame neue *wonder drugs* wie z. B. Antibiotika wurde (vgl. Chadarevian und Kamminga 1998: 14): Bis heute gilt die Entwicklung von „‚magic bullet' therapies" als eines der Hauptziele der Biomedizin (Mulinari 2014: 1). Ohne erkennbare historiografische Distanzierung wird es z. B. in einer Überblicksstudie als „Wunschtraum eines jeden Chemotherapeuten" bezeichnet, „mit den chemischen ‚Waffen' zielen zu lernen" (Winckelmann 2008: 122). So verkürzt ein solches Verständnis der Entwicklung von Arzneien sein mag: Dynamiken, die Strasser in den Rahmen einer „magic bullet ideology" einordnet (2008: 304), wurden historisch wirkmächtig, indem sie die Pharmaforschung in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf das Labor als den Ort schlechthin der mithilfe von Experimenten bewerkstelligten Erzeugung medizinischen Wissens ausrich-

11 So wurden viele später erfolgreiche Wirkstoffe zunächst nicht als potenzielle Bestandteile von Arzneimitteln erforscht, sondern z. B. in der Farbstoffchemie wie das von Paul Ehrlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte Salvarsan, eine gegen parasitäre Erkrankungen (u. a. Syphilis) angewandte Arsen-Farbstoff-Kombination (vgl. Balz u. a. 2008: 186; Winckelmann 2008: 122), die häufig „als Meilenstein der modernen Medizin gefeiert" und „als Beginn der modernen Chemotherapie" angesehen wird (Hüntelmann 2009: 17).

12 Greene stellt einem Verständnis von Arzneien als *magic bullets* deren Konzeption als *complex social objects* gegenüber, „as something neither Promethean nor poisonous but somewhere in between, a reflection of the ambivalent connection between science, health, and capital in the contemporary period" (2007: 14).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

teten. Zudem verträgt sich ein Verständnis von Wirkstoffen als *magic bullets* bestens mit dem molekularen Reduktionismus der modernen Biomedizin, d. h. mit einer Sichtweise auf Krankheitsprozesse, die diese und die hierfür entwickelten Arzneien auf molekularer Ebene verortet, beinahe im Sinne einer Beziehung von Schlüssel und Schloss.

Es bleibt die Frage, ob die Metapher der *magic bullets* für die Naturstoffchemie angemessen ist. Schließlich ist in der Anfangsphase der Wirkstoffentdeckung das Ziel, das mit ‚chemischen Waffen' anvisiert werden soll, nicht immer scharf umgrenzt oder ein molekularer Mechanismus als Ziel zwar bekannt, aber noch völlig offen, welche unter den unzähligen Substanzen, die auf ihre Bioaktivität getestet und anschließend modifiziert werden, Aussichten haben, jemals dieses Ziel zu treffen. Bezieht man die Rede von *magic bullets* und *trajectories* auf die Naturstoffforschung, lassen sich demnach Spannungen zwischen den semantischen Feldern beider Metaphern ausmachen: Es handelt sich, bildlich gesprochen, um Flugbahnen, die im Voraus nur begrenzt absehbar sind, deren Ziel mitunter lange nach dem Abschuss noch unbekannt ist und auf denen Kugeln ihr Ziel, wenn überhaupt, nicht direkt erreichen. Spätere Zauberkugeln können sozusagen krumme Bahnen fliegen, im Flug stoppen, umkehren, nach Verzögerungen auf einer ganz anderen Zielscheibe als anfangs intendiert ins Schwarze treffen oder aber, wenn sie tatsächlich treffen, nicht mehr dieselben sein wie zu Beginn. Denn trotz aller Bemühungen um eine gezielte medizinalchemische Bearbeitung von Wirkstoffen lässt sich eine weite Streuung der Resultate nicht vermeiden; das Bild des Abfeuerns einer Schrotflinte liegt näher als das einer Kugel, die präzise auf ein vorab definiertes Ziel zusteuert. Statt einer einzelnen Zauberkugel handelt es sich um eine ganze Wolke an mehr oder weniger ähnlichen Einzelgeschossen, abgefeuert von spezialisierten Anbietern als Mittel zum Zweck, in der Hoffnung, dass ein Kunde nach diversen unabsehbaren Wendungen einen Treffer erzielt. Nichtsdestotrotz prägt der Glaube an die Möglichkeit von *magic bullets* die Naturstoffchemie – im Sinne eines biomedizinischen Grundvertrauens darauf, dass mehr oder weniger klar abgrenzbare Krankheitsentitäten mit spezifischen Wirkstoffen behandelbar sind, selbst wenn diese erst später von Kunden entwickelt werden. Die Tätigkeiten des Unternehmens und anderer spezialisierter Anbieter entfalten sich somit in einem Ausschnitt in der Frühphase kaum vorhersehbarer, sich anschließend verzweigender und ausdifferenzierender *trajectories*, die erst von nachgelagerten Akteuren im Detail erkundet werden.

Im Folgenden möchte ich einige Prämissen, Kontexte und Hintergründe der Naturstoffchemie und der Arzneimittelforschung erläutern, welche

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

die Spielräume umreißen, die dem Unternehmen für die praktische Konstitution des in Kapitel 3 vorgestellten Ansatzes offenstehen. Ich greife dabei auch auf Einschätzungen von MitarbeiterInnen zurück, sofern sie sich in erster Linie auf die Rahmenbedingungen des Tätigkeitsfelds beziehen, den Blick also von außen auf die Nische richten, und weniger auf das Geschäftsmodell und dessen Umsetzung.

2.1 *Naturstoffe in der pharmazeutischen Forschung:* Ugly ducklings *und privilegierte Strukturen*

Das Unternehmen, mit dem ich mich in dieser Arbeit beschäftige, hat sich darauf spezialisiert, Naturstoffe zu isolieren und zu erforschen sowie Naturstoffderivate herzustellen. Was ist besonders an solcherlei aus Biomaterialien gewonnenen Substanzen? Wie unterscheidet sich die Arbeit mit Naturstoffen von der an synthetisierten Verbindungen und welche Rolle spielt dies in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung? Im Folgenden erläutere ich, welchen Trends das Interesse an Naturstoffen in den vergangenen Jahrzehnten gehorchte und auf welche Hintergründe dies zurückgeführt wird. Insbesondere möchte ich einige Argumente diskutieren, die in der Literatur wie auch in den Interviews für oder gegen die Nutzung von Naturstoffen in der Arzneimittelforschung angeführt werden.

In einigen Abteilungen des Unternehmens, z. B. bei der Produktion von Derivaten, wird vorwiegend mit Methoden der Synthesechemie gearbeitet. In Alltagsgesprächen klingt mitunter eine Zweiteilung an: Einerseits gibt es die Synthese, andererseits den Naturstoffbereich. Konkurrenz ist dafür ein zu starkes Wort; doch gehen die regelmäßig wiederkehrenden Scherze und Anspielungen über ein Maß hinaus, das lediglich aufgrund der Zugehörigkeit zu verschiedenen Abteilungen – die jährlich zum Fußballspiel gegeneinander antreten – zu erwarten wäre. Die Überzeugungen, welche Art von Substanzen überlegen ist, divergieren sogar innerhalb derselben Firma:

> I: Gibt's dann bei Euch auch intern irgendwie so eine / nicht Konkurrenz, aber so ein bisschen, dass die einen sagen: „synthetisch ist besser", die anderen: „Naturstoffe [sind besser]", oder?
> X1: Ja, natürlich (X1, 2.2.2012, P39)!

Was für besser gehalten wird, hat auch mit ästhetischen Präferenzen zu tun – damit, welche Art von Molekülstrukturen man schöner findet. So bevorzugte der Leiter der Forschungsabteilung komplex aufgebaute Natur-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

stoffe gegenüber einfacher strukturierten synthetischen Verbindungen und begründete dies u. a. mit ihrer Schönheit. Zugleich war ihm bewusst, dass ästhetische Vorlieben sich nicht von den Anforderungen trennen lassen, die in einem Aufgabenbereich jeweils im Vordergrund stehen:

> X1: (lacht) Naja, auch allein die Beurteilung, was (..) schöne Strukturen sind, ist natürlich sehr unterschiedlich. Das sieht ein Medizinalchemiker naturgemäß ganz anders als jemand, der Substanzen isoliert. Und ich finde normalerweise komplexe Moleküle mit vielen Ringen und vielen schönen Funktionen, die kompliziert aufgebaut sind, finde ich schön [...]. Aber wenn das jemand bearbeiten soll, synthetisch was gezielt dran ändern soll, der findet das überhaupt nicht schön!
> I: Ach so, wie Taxol oder solche Monstermoleküle?
> X1: Ja, Taxol finde ich sehr schön (lacht) (ebd.)![13]

Bei der Isolierung von Naturstoffen ist es ausdrücklich erwünscht, ungewöhnliche oder überraschende Substanzen zu entdecken; für die synthetische Bearbeitung kann ein Übermaß an struktureller Komplexität hinderlich sein. Ein Chemiker aus der Syntheseabteilung bestätigte diese Einschätzung:

> X3: Genau, das ist schon so, weil wir sehen das so aus einem doch anderen Blickwinkel als er. Also, was [Vorname X1] schön findet, finden wir (lacht) noch lange nicht schön! Weil wir immer dann doch wirklich im Hinterkopf haben, dass wir also in bestimmte Zwänge geraten, wenn wir das nicht erfüllen (X3, 10.2.2012, P3).

Im Alltag ist oft die Rede von schönen oder weniger schönen Verbindungen. Für die Verkaufsaussichten von Naturstoffen oder Derivaten ist es allerdings entscheidender, ob sie als strukturell interessant beurteilt werden. Dies wiederum lässt sich teils nach objektivierbaren Kriterien bewerten, u. a. danach, wie selten Strukturmerkmale sind, gehorcht teils aber auch persönlichen Vorlieben. Der oben zitierte Forscher erläuterte folgendermaßen, was für ihn interessante Naturstoffe ausmache:

> X1: „Strukturell interessanter“ ist mein persönlicher Geschmack. Es gibt für mich ganz einfach „schöne“ und „nicht ganz so schöne“ Na-

13 Taxol ist der Handelsname eines Chemotherapeutikums für mehrere Krebsarten, insbesondere Brust- und Eierstockkrebs, das den ursprünglich aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnenen Wirkstoff Paclitaxel enthält. Es handelt sich um eine hochgradig komplexe chemische Verbindung, die „aus allen Parametern fällt“ (X3, 10.2.2012, P3).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> turstoffe. Neben der Häufigkeit bestimmter Strukturtypen (selten finde ich „schön") spielt da auch die Struktur selber eine Rolle. Ich finde z. B. Naturstoffe „schön", die komplexe gesättigte Ringsysteme haben, andere schwärmen mehr für aromatische Heterocyclen – aber das ist nicht objektiv, sondern wirklich Geschmackssache. Interessant sind Naturstoffe natürlich auch, wenn sie eine besondere Wirkung haben (X1, 12.1.2014, P552).

Einige dieser Stichworte – wie Seltenheit, Komplexität und Wirksamkeit – werden in der Literatur ebenfalls genannt, wenn es darum geht, die Vor- und Nachteile von Naturstoffen zu diskutieren, wie ich im Folgenden erläutern möchte.

Das Zitat unterstreicht in einer weiteren Hinsicht, was dabei im Vordergrund steht und was nicht: Es geht um chemische Eigenschaften von Naturstoffen, geeignete Methoden, um diese zu nutzen, sowie industrieinterne Trends und Kontexte, die für oder gegen bestimmte Arten von Substanzen sprechen. Ich beschäftige mich also mit der Sicht von Akteuren in Forschung und Entwicklung – ob innerhalb des Unternehmens oder aus anderen Firmen bzw. der Akademie – auf Naturstoffe. Die besondere Attraktivität, die als natürlich kategorisierte Produkte für Konsumenten haben können, ist hier nebensächlich. Das Interesse der Pharmaindustrie hängt hauptsächlich von den Molekülstrukturen der angebotenen Verbindungen ab; ihre Herkunft ist irrelevant, solange sie sich nicht nachteilig z. B. auf Preis oder Verfügbarkeit auswirkt. Nur in Ausnahmefällen ist es zu Werbezwecken hilfreich, Arzneien als besonders natürlich darstellen zu können; dies betrifft fast ausschließlich nicht verschreibungspflichtige pflanzliche Präparate, bei denen eine direktere Ansprache von Verbrauchern erwünscht ist.

2.1.1 Eine kurze Geschichte der zeitgenössischen Naturstoffchemie: Warum hat sich die Pharmaindustrie von Naturstoffen abgewandt?

Eine wichtige Leistung des Unternehmens besteht darin, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien so aufzubereiten, dass ihre Herkunft für nachgelagerte Akteure keine Rolle mehr spielt. Weshalb nutzen Pharmafirmen dann überhaupt Naturstoffe, obwohl synthetische Substanzen meist deutlich günstiger zu erwerben sind? Und wie bedeutsam sind Naturstoffe in der heutigen Arzneimittelforschung?

Seit Jahrzehnten werden Wirkstoffe u. a. dadurch identifiziert, dass in Sammlungen vorhandene Verbindungen – egal, ob natürlichen oder syn-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

thetischen Ursprungs – einem zufallsbasierten *Screening* unterzogen werden: Sie durchlaufen automatisierte Massentestsysteme, die aus einer Vielzahl an Substanzen diejenigen mit erwünschten Charakteristika herausfiltern, z. B. solche, die *in vitro* bestimmte biochemische oder krankheitsrelevante Aktivitäten zeigen.[14] Mitunter wird diese Vorgehensweise trotz ihrer weiterhin zentralen Bedeutung als veraltet betrachtet und erscheint im Gegensatz zu sogenannten rationalen Ansätzen als bloßer Empirismus, wie ich später betrachten werde (vgl. Adam 2008: 46). Ein verstaubtes Image haftet vor allem der Naturstoffchemie an, denn schon im 19. Jahrhundert war es üblich, aus Heilpflanzen Reinsubstanzen zu isolieren und diese für Arzneien zu nutzen (vgl. Friedrich 2010: 103ff.). Walsh geht in ihrem historiografischen Rückblick z. B. davon aus, dass solche Verfahren in erster Linie in der Anfangsphase der Pharmaindustrie im engeren Sinne, also bis Anfang des 20. Jahrhunderts, relevant waren, in der ihr zufolge ein Extraktionsparadigma vorherrschte:

> [I]t might be argued that the 19th century was dominated by the paradigm of extractive chemistry, the paradigm of the 20th century was synthetic chemistry, and that of the 21st might be called ‚molecular design' (2004: 190).

Sie unterscheidet indes nicht klar zwischen Extrakten und Naturstoffen, obgleich ein deutlicher Gegensatz besteht: Extrakte und isolierte Naturstoffe sind andersartige Ressourcen, die auf unterschiedliche Art und Weise genutzt werden können. Dabei stellt eine Isolierung eigentlich nur den Spezialfall einer Extraktion dar, die wiederholt durchgeführt wird. Bei der Herstellung von Extrakten werden Biomaterialien nach einer mechanischen Vorbehandlung (bei Pflanzen z. B. durch Mahlen oder Zerdrücken) lediglich für gewisse Zeit in bestimmte Lösungsmittel gegeben, wenn auch unter spezifischen Bedingungen in Bezug auf die geeignete Temperatur, Durchmischung und andere Faktoren. Das Ziel ist, so gut wie alle Inhaltsstoffe aus dem Extraktionsgut zu lösen, diese also in ein Lösungsmittel zu

---

14 Mit Wirkungen oder biologischen Aktivitäten sind die Effekte einer Substanz auf Bestandteile von Organismen auf zellulärer oder subzellulärer Ebene gemeint. Zur Bestimmung derartiger Wirkungen werden die Reaktionen auf die Verabreichung einer Substanz in lebendem Gewebe *in vivo* oder *in vitro* ermittelt, also z. B. in Modellorganismen oder Zellkulturen. Zudem werden biochemische Testverfahren außerhalb von Zellen durchgeführt, z. B. an aus Zellen isolierten Enzymen, u. a. zu dem Zweck, den für eine Aktivität verantwortlichen Wirkmechanismus zu ermitteln. Derartige miniaturisierte Testverfahren für zelluläre und subzelluläre Reaktionen werden als *Assays* bezeichnet.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

überführen, ohne eine Trennung in Einzelstoffe vorzunehmen. Von einer Isolierung spricht man hingegen, wenn ein Extrakt durch analytische Verfahren – z. B. die Flüssigchromatografie – solange weiter aufgetrennt wird, bis nur noch unvermischte chemische Verbindungen übrig bleiben. Ein Röhrchen mit isolierter Reinsubstanz enthält bei einer hypothetischen Reinheit von 100 % nur noch eine einzige Sorte von Molekülen in einem Lösungsmittel oder Trägermaterial.

Walshs Extraktionsparadigma umfasst mithin die Nutzung von Extrakten wie auch die von Naturstoffen; beide Vorgehensweisen führt sie auf Praktiken zurück, die sich im 19. Jahrhundert verbreitet hatten. Allerdings nimmt sie nicht an, dass ein älteres Paradigma vom darauffolgenden komplett verdrängt wird, vielmehr gebe es ein Nebeneinander und diverse Mischformen (vgl. ebd.: 194). Die Überzeugung, dass die Arbeit mit Verbindungen, die aus Biomaterialien isoliert wurden, einer im 19. Jahrhundert etablierten Vorgehensweise folgt, prägt gleichwohl heutige Sichtweisen auf Naturstoffe. Selbst der Geschäftsführer des Unternehmens räumt in einem veröffentlichen Interview ein, dass die Naturstoffchemie oft als veraltet gesehen werde (vgl. X8, 2014, P561). An anderer Stelle spricht er gar von ‚Neandertal-Chemie', wohl in bewusst übertriebener Bescheidenheit und im Wissen darum, dass Naturstoffe heute teils anders als früher genutzt werden – nicht zuletzt durch sein Unternehmen, wie er auf den restlichen Seiten seines Artikels darlegt (vgl. X8, 2007, P343).[15] Der Topos der Antiquiertheit ist in der Fachliteratur ebenso verbreitet: „Natural product screening programs are perceived by some in the pharmaceutical industry as antiquated, inefficient or even unproductive, despite a steady flow of natural product derived New Chemical Entities (NCE's) into the market" (Baker u. a. 2000: 66).

Dieses Motiv allzu sehr zu betonen, verdeckt freilich, dass heutzutage andere Methoden, Technologien und Infrastrukturen als vor wenigen Jahrzehnten zur Verfügung stehen, um das Potenzial von Naturstoffen zu erschließen. Darüber hinaus läuft man Gefahr zu übersehen, dass Naturstoffe und deren Derivate nach wie vor zu den wichtigsten Quellen von Wirkstoffen gehören. Dies zeigt u. a. eine viel zitierte Untersuchung aller zwischen 1981 und 2014 in den USA neu zugelassenen Substanzen (vgl. Newman und Cragg 2016). Im Bereich der niedermolekularen Wirkstoffe, also der Arzneistoffe üblicher Masse, d. h. abgesehen von Impfstoffen und von

15 Aus Gründen der Anonymisierung kann ich nicht auf diese Veröffentlichung verweisen. Dies gilt für alle Artikel von MitarbeiterInnen bzw. veröffentlichten Interviews mit diesen (siehe Anhang).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

biologicals wie z. B. Antikörpern oder größeren Peptiden, ermitteln die Autoren – renommierte Naturstoffforscher – einen Anteil von mehr als einem Drittel, der mehr oder weniger direkt auf Naturstoffe zurückgeht, sowie etwa ein weiteres Drittel, das Naturstoffe nachahmt oder abwandelt. In einer früheren Übersicht für die Jahre bis 2010 folgern sie daher: „In this review, as we stated in 2003 and 2007, we have *yet again* demonstrated that natural products play a dominant role in the discovery of leads for the development of drugs for the treatment of human diseases" (Newman und Cragg 2012: 330).[16]

Doch wie ist das möglich, wenn – dies gestehen die Autoren ein (vgl. ebd.: 318) – kaum noch Pharmafirmen eigene Naturstoffabteilungen unterhalten? Inwiefern Naturstoffe der Forschung andersartige Spielräume als ohne natürliche Vorbilder synthetisierte Verbindungen eröffnen, werde ich anschließend betrachten; zunächst möchte ich zwei andere Aspekte hervorheben: Einerseits werden Naturstoffe sowie davon abgeleiteten Derivate schon sehr lange genutzt und sind in großer Zahl in den Sammlungen von Firmen enthalten. Um Wirkstoffe zu entwickeln, die in Studien wie der von Newman und Cragg auf Naturstoffe zurückgeführt werden, ist es daher nicht nötig, selbst Reinsubstanzen aus Biomaterialien zu isolieren, solche zu erwerben oder über ausdrücklich dafür zuständige Forschungseinheiten zu verfügen. Substanzbibliotheken – ein Akteursbegriff für Sammlungen chemischer Verbindungen für die Forschung – bestehen schließlich, wie ein leitender Mitarbeiter eines Pharmakonzerns im Gespräch betonte, auch aus Naturstoffen, die für frühere Projekte angeschafft und bearbeitet wurden (vgl. X10, 19.5.2011, P33). Etwa 90 % der 2,5 Millionen Verbindungen in der Sammlung seines Unternehmens seien syn-

16 Als weiteres Indiz für die Relevanz von Naturstoffen dient eine Studie, die auf *text mining* von Patenten aus dem Zeitraum von 1976 bis 2010 beruht (vgl. Oldham u. a. 2013). Die Autoren untersuchen darin die Verbreitung von Speziesbezeichnungen in Patenten oder, so der Titel ihres Aufsatzes, „Biological Diversity in the Patent System". Die häufig vertretene These, dass Pharmafirmen nur noch wenig Interesse an Naturstoffen zeigten, spiegle sich nicht in der Frequenz der Erwähnung von Spezies in Patenten wider. Ganz im Gegenteil: In den etwa 11 Millionen analysierten Patenten werden immerhin 76274 vollständige lateinische Namen von Spezies aus über 23000 Genera genannt. Allerdings konzentriert sich ein Großteil der Patente auf wenige weit verbreitete Spezies. Von Patenten kann man keinesfalls direkt auf die ökonomische Relevanz patentierter Erfindungen schließen, doch muss an den jeweiligen Biomaterialien oder Datensets zumindest Forschung stattgefunden haben, die Firmen für potenziell gewinnträchtig erachten; andernfalls hätten sie keine Patente eingereicht. Indirekt spricht dies dafür, dass Naturstoffe für Pharmafirmen weiterhin eine Rolle spielen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

thetischer Herkunft; dies bedeutet zugleich, dass die Bibliothek viele Naturstoffe enthält, obgleich nur ab und zu neue hinzukämen.

Andererseits wird Newman und Cragg teils vorgeworfen, dass sie durch die Verwendung weiter Kategorien einen übertrieben hohen Anteil von Substanzen auf Naturstoffe zurückführen. Ob ein Wirkstoff auf natürlichen Vorbildern beruht, ist nicht immer klar; bis zu welchem Punkt eine chemisch modifizierte Verbindung, die Grundmotive eines Naturstoffs nachahmt, noch als Derivat gilt, liegt nicht auf der Hand. Die Autoren unterteilen Substanzen in folgende Gruppen:

> „B" Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.
> „N" Natural product.
> „NB" Natural product "Botanical" [...].
> „ND" Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.
> „S" Totally synthetic drug, often found by random screening/modification of an existing agent.
> „S*" Made by total synthesis, but the pharmacophore is/ was from a natural product.
> „V" Vaccine.
> Subcategory. „NM" Natural Product Mimic (Newman und Cragg 2012: 316)

Vor allem die Kategorien S* und NM werden mitunter als aufgebläht kritisiert. Es ist nicht auszuschließen, dass einige unter den – meinem Gesprächspartner zufolge – synthetischen Verbindungen, die 90 % der erwähnten Substanzbibliothek ausmachen, von den Autoren in eine der mit einem N versehenen Kategorien eingeordnet worden wären. Doch ist es immer relevant, ob die Verbindung, zu der ein Derivat strukturelle Ähnlichkeiten aufweist, ein Naturstoff ist? Und wenn ja, auf Dauer oder nur vorübergehend? Oder ist es in der Praxis lediglich ausschlaggebend, dass Grundstrukturen etablierter Wirkstoffe als Basis für synthetische Abwandlungen dienen können, unabhängig von ihrer Herkunft? Newman und Cragg verteidigen sich wie folgt gegen die genannten Vorwürfe:

> [S]ome of our colleagues argued [...] that the introduction of categories such as „S/NM" and „S*/NM" is an overstatement of the role played by natural products in the drug discovery process. On the contrary, we would still argue that these further serve to illustrate the inspiration provided by Nature to receptive organic chemists in devising

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ingenious syntheses of structural mimics to compete with Mother Nature's longstanding substrates (2012: 330)

Die Einschätzung, dass weite Kategorien die Inspiration durch natürliche Molekülstrukturen widerspiegeln, ist nicht von der Hand zu weisen. Doch bieten darauf basierende Zahlen nur bedingt eine aussagekräftige Grundlage, um beurteilen zu können, ob es sich lohnt, weiterhin in großem Maßstab an Naturstoffen zu forschen. Im Gespräch über die Einordnung von Derivaten in solcherlei Studien räumte ein Mitarbeiter z. B. ein, dass es nicht falsch, aber ein wenig verzerrend sei, alle Verbindungen, deren Grundstrukturen jemals aus Biomaterialien gewonnen worden sind, dauerhaft zu den Naturstoffderivaten zu zählen:

> X1: [S]ie bleiben auf der Seite stehen, ist ja irgendwo auch richtig! Weil es ist ja *natural product*-inspiriert! [...] [T]rotzdem gebe ich [der Kritik; Anm. KA] da schon Recht, dass das natürlich das ist, was in dem Artikel rauskommen soll. Man will da einen großen Teil *natural products* drin haben […]. [...] Und irgendwo ist es alles richtig, das sind alles Naturstoffe, aber es ist nicht das, was man [...] sonst unter Naturstoff versteht. Also diese klassischen Sekundärstoffe, die Antibiotika, ich weiß nicht, sowas wie Taxol [...], das macht nur einen kleinen Teil aus! [...] Es ist schon ein bisschen suggestiv, was da drinsteht (lacht) (X1, 11.1.2013, P43)!

Die erwähnten Studien verleiten insofern dazu, die Rolle zu überschätzen, die Naturstoffe heutzutage in der Pharmaindustrie spielen – vermutlich wäre das Unternehmen nicht ein kleiner Nischenanbieter, wenn ein dermaßen großer Anteil unter den in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffen auf *neu isolierte* Verbindungen zurückginge. Entscheidend ist vielmehr, wie Pharmafirmen welche Substanzen konkret nutzen; die abstrakte Frage, wie viele Arzneistoffe direkt oder indirekt auf Grundmotiven basieren, die ursprünglich aus Naturstoffen stammen, ist für Anbieter nebensächlich, obgleich diesbezügliche Zahlen als Werbeargumente willkommen sind. Verkaufsaussichten bestehen vor allem dann, wenn Kunden Interesse an neuen oder ungewöhnlichen Verbindungen zeigen. Denn viele Naturstoffderivate, die etablierten Wirkstoffklassen angehören, sind bereits in den Bibliotheken großer Firmen vertreten; andernfalls können sie über bekannte Synthesewege rasch hergestellt oder relativ günstig in synthetischer Form von einem der zahlreichen Chemikalienlieferanten wie z. B. Sigma-Aldrich bezogen werden. Auf spezialisierte Naturstoffanbieter ist hierfür niemand angewiesen, wie mein Gesprächspartner einräumte (vgl. ebd.). Manche Verbindungen werden schon so lange und intensiv bearbei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tet, dass die natürliche Herkunft ihrer Grundstrukturen kaum noch relevant sei:

> X1: Also bei manchen Verbindungen sieht man's nicht mehr, wenn man ehrlich ist. Bei manchen Verbindungen weiß man es, aber zum Beispiel Statine, also die Cholesterinsenker /
> I: Die sind ja auch aus Mikroorganismen eigentlich, oder?
> X1: Die sind aus Mikroorganismen und die sind sehr, sehr stark synthetisch abgewandelt worden und eigentlich ist in denen bloß noch ein Fragment aus, glaube ich, vier, fünf Atomen, was immer gleich ist, was bei allen Statinen gleich ist, was auch aus dem Naturstoff kommt. Das ist da drin, und, äh, der ganze andere Rest, der ist synthetisch so modifiziert, dass man da nichts mehr sehen würde, wenn man das nicht weiß, dass das mal ein Naturstoff war. [...] Also, da musst du dir vielleicht mal die Strukturen ankucken, das fällt dir auch auf! Es fällt dir auf (lacht)!
> I: Dass da was geblieben ist irgendwie?
> X1: Ja, es ist eine Ecke geblieben, und wenn du da mal kuckst nach den unterschiedlichen Statinen, wirst du sehen, diese Ecke ist immer gleich und der Rest ist völlig unterschiedlich (ebd.)!

Naturstoffe sind gerade dafür gefragt, solche bleibenden ‚Ecken' bereitzustellen, also neuartige Grundstrukturen für die weitere Forschung. Dass dies nur in Ausnahmefällen direkt zu kommerziell erfolgreichen Wirkstoffen führt oder gar zu neuen Substanzklassen, die mit den Statinen vergleichbar wären, versteht sich von selbst.

Neu isolierte Naturstoffe spielen in Substanzbibliotheken insofern eine Nischenrolle; sie dienen in erster Linie zur Beimischung komplexer Strukturen. Auch auf Firmenebene hat sich die Arbeit mit Naturstoffen in Nischen verlagert. Viele Großunternehmen – fast alle mit Ausnahme von Novartis (vgl. X1, 16.1.2015, P563) – haben ihre dafür zuständigen Abteilungen seit den 1990-er Jahren, teils schon früher, geschlossen oder ihre Investitionen stark zurückgefahren (vgl. Li und Vederas 2009: 161). Ein Medizinalchemiker eines Pharmakonzerns berichtete so, dass „die explizite Suche nach Naturstoffen, Isolierung aus Pflanzen oder, sagen wir mal, aus Organismen" an seinem Standort vor etwa 30 Jahren eingestellt wurde; die ehemals mit diesen Aufgaben befasste Einheit wurde unter anderem Namen ausgegründet (X10, 19.5.2011, P33). Wie dieses Beispiel zeigt, versuchen kleinere Anbieter und universitäre Forschungsgruppen, die Lücke zu füllen, die aus dem weitgehenden Rückzug von *Big Pharma* aus der Naturstoffforschung resultierte; doch konnte das Wachstum in solchen Nischen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

diesen nicht vollständig kompensieren (vgl. Laird 2013: 7; Miller 2011: 396f.).

Die Gründe für diese Entwicklung blieben in Gesprächen mit diversen Akteuren indes eher vage. Ein früherer Mitarbeiter des Unternehmens, der nun in einer Industrieorganisation tätig war, sprach von einer „Wellenbewegung"; mal wurden verstärkt Naturstoffe genutzt, mal weniger, zumal es wiederholt Verschiebungen hinsichtlich der bevorzugten Biomaterialien gegeben habe:

> X5: Naturstoffe haben immer mal wieder Renaissance erlebt, insbesondere dann, wenn gerade neue Organismengruppen gemacht wurden. Also, ganz ursprünglich war es Pflanzliches, dann waren es eigentlich fast alles die Streptomyceten, die halt wunderschöne Antibiotika produzieren, was dann halt irgendwann mal Fleming und alle [...] herausbekommen haben, und dann kamen immer mal wieder neue Sachen, die ganz spannend waren (X5, 3.8.2011, P7).

Die Hintergründe dieser Wellenbewegung – die rückblickend gesehen von Naturstoffen wegführte – blieben in dem Interview unklar, abgesehen von der allgemeinen Feststellung, dass wissenschaftliche Durchbrüche zu veränderten Schwerpunkten führen könnten. Ähnlich drückte sich mein wichtigster Gesprächspartner in dem Unternehmen aus: Großprojekte, die breit gefächert auf Substanzen aus diversen Biomaterialien zugreifen, seien eben in den letzten Jahren aus der Mode gekommen, teils auch die Naturstoffforschung als solche (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Die Gesamtentwicklung schätzte er folgendermaßen ein:

> X1: Das ist immer ein Auf und Ab! Also, da sind Naturstoffe mal wieder mehr in Mode und dann sind wieder synthetische Substanzen in Mode, und dann gibt's wieder andere Ideen wie in dem Fall jetzt mal *Fragment-based*-Design, was Anderes, was jetzt alle ganz toll finden. [...] Die [Pharmafirmen] setzen halt immer wieder andere Schwerpunkte, das ist ja auch okay (ebd.).

Dass wechselnde Trends in der Pharmaindustrie eine große Rolle spielen, steht außer Frage. Bemerkenswert waren freilich die Schlüsse, die mein Gesprächspartner aus diesem Auf und Ab zog. Auf die Frage, wie er die Aussichten der Naturstoffforschung bewerte und ob sich diese noch lohne, antwortete er:

> X1: Pfff! Ob sich das rentiert, ich meine, da gehen die Meinungen sicherlich auch auseinander. Wenn es auf der einen Seite Publikationen gibt, 50 % oder 70 % der Pharmawirkstoffe haben Naturstoffe als Vor-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> bild, dann muss sich Naturstoffforschung natürlich rentieren. Aber Pharmafirmen sagen natürlich immer: „Der Aufwand dafür ist so gigantisch, das lohnt sich nie." Ist, glaube ich, schwer zu beantworten, die Frage, ob sich's lohnt oder nicht (ebd.)!

Ich war verblüfft – vermutlich gestehen leitende MitarbeiterInnen von Firmen nur selten ein, dass sie nicht sicher sind, ob entscheidende Voraussetzungen ihres Geschäftsmodells tragfähig sind. Zugleich verweist die Aussage darauf, dass Substanzanbieter sich in einer frühen Phase der Wirkstoffentdeckung befinden, weit von dem Punkt entfernt, an dem versucht wird, Medikamente auf den Markt zu bringen. Erst zu diesem Zeitpunkt kann man rückblickend beurteilen, ob sich die gewählte Vorgehensweise rentiert hat. Auch deshalb ist es aus Anbietersicht schwer, die Relevanz von Naturstoffen einzuschätzen. Folglich stammen beinahe die einzigen verlässlichen Angaben aus Studien, die retrospektiv die Herkunft zugelassener Wirkstoffe auswerten. Naturstoffe zu verkaufen und zu erforschen, lohnt sich für das Unternehmen und andere Anbieter freilich zumindest insofern, als sie sich damit seit Jahren auf dem Markt halten können. Dass kaum noch Pharmakonzerne selbst in diesem Bereich forschen, darf nicht zu dem Schluss führen, dass die Naturstoffchemie insgesamt unbedeutend geworden wäre. Ihr Beitrag ist nicht leicht zu beurteilen, doch spielen Naturstoffe weiterhin eine große Rolle – ohne in dem Maße vorherrschend zu sein, wie man es im Anschluss an Newman und Cragg vermuten könnte.

Wenn aber Naturstoffe und Derivate stets einen nicht zu vernachlässigenden, obgleich nur bedingt präzise quantifizierbaren Anteil unter allen Wirkstoffen gestellt haben: Weshalb hat dann die Pharmaindustrie den Rückzug angetreten? Hierfür muss es Gründe geben, die über schwankende Trends hinaus enger mit Eigenschaften und Nutzungsmöglichkeiten von Substanzen zu tun haben. So können sich strategische Entscheidungen gegen die Arbeit an bestimmten Indikationen indirekt auf das Interesse an Naturstoffen auswirken. Zahlreiche aus Biomaterialien gewonnene Verbindungen werden z. B. als Antibiotika eingesetzt (vgl. X1, 13.1.2014, P554). Doch haben viele Firmen die Entwicklung neuer Antibiotika inzwischen aufgegeben, da diese in wissenschaftlicher Hinsicht eine enorme Herausforderung darstellt und kommerziell nicht sehr attraktiv ist (vgl. Bartfai und Lees 2006: 235; Silver 2011). Dies hatte zur Folge, dass die Naturstoffforschung insgesamt an Boden verlor. Der Arbeitgeber des oben zitierten Medizinalchemikers, ein großer Pharmakonzern, stellte nach Jahrzehnten die Arbeit an Naturstoffen u. a. deshalb ein:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X10: Es hängt auch mit den Indikationen zusammen, die man bearbeitet, und insbesondere im Bereich der Antiinfektiva, also, sagen wir mal, der Antibiotika, spielt das [d. h. Naturstoffe; Anm. KA] nach wie vor eine große Rolle. Aber dann gab es eine strategische Entscheidung, diesen Bereich zu verlassen, und damit war natürlich auch ein wesentliches Standbein für diese Art der Forschung nicht mehr vorhanden, und das hat dann auch dazu geführt, dass man gesagt hat: „Ne, das betreiben wir nicht weiter" (X10, 19.5.2011, P33).

Eine veränderte Schwerpunktsetzung hat so dazu beigetragen, dass heutzutage weniger Firmen auf Naturstoffe setzen. Allerdings wird auch in der Forschung für Indikationen, für die lange hauptsächlich Arzneien zur Verfügung standen, die auf Naturstoffen basieren, zunehmend auf andersartige Substanzen gebaut; in der Chemotherapie werden z. B. monoklonale Antikörper mit zytostatischer Wirkung immer wichtiger (vgl. X5, 3.8.2011, P7). Dass viele erfolgreiche ältere Zytostatika Naturstoffderivate sind, ist insofern kein zwingender kein Grund, weiter auf Naturstoffe zu fokussieren. Strategische Neuausrichtungen zuungunsten bestimmter Indikationen können das Ausmaß dieser Entwicklung somit nicht vollständig erklären.

Hinweise auf weitere Gründe lassen sich Quellen entnehmen, die sich mit der näheren Vergangenheit und Gegenwart der Pharmaforschung beschäftigen und die Frage aufwerfen, welche Ansätze für die nähere Zukunft geeignet sein könnten. Oft wird dabei eine Innovationskrise diagnostiziert, die sich in den sprichwörtlichen *dry pipelines* der Pharmaindustrie manifestiere; also darin, dass wenige tatsächlich neuartige Wirkstoffkandidaten zur Verfügung stehen und viele davon in klinischen Studien scheitern (vgl. Pordié und Gaudillière 2014: 58). Die Zahlen hierzu sind nicht ganz eindeutig, sprechen aber für eine gesunkene Produktivität der pharmazeutischen Forschung – sofern man diese denn daran messen kann, wie viele neue Wirkstoffe jährlich zugelassen werden: In einigen der vergangenen Jahren, z. B. 2012 und 2014, hat es in den USA zwar etwas mehr Zulassungen gegeben, was in der Fachpresse entsprechend gefeiert wurde (vgl. Jarvis 2013, 2015); ob damit eine Trendwende eingeleitet ist, bleibt jedoch fraglich. Andere Quellen belegen nämlich mit weiter in die Vergangenheit reichenden Referenzwerten, dass trotz einiger guter Jahre ein langfristiger Abwärtstrend fortbesteht – und das, obwohl sich die Gesamtkosten für Forschung und Entwicklung in den zehn Jahren nach der Jahrtausendwende verdoppelt haben (vgl. Hay u. a. 2014: 40). Wenn trotz hoher Ausgaben die Anzahl der zugelassenen Wirkstoffe auf niedrigem Niveau verharrt, ist ein krisenhafter Zustand nicht von der Hand zu weisen. Ein

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

populärwissenschaftlicher Beitrag auf *BBC News* nimmt dies zum Anlass, unter der Überschrift „The end of drug discovery?“ zu fragen, ob die Arzneimittelforschung weiterhin wie bisher funktionieren könne:

> But the old model of drug discovery is no longer working well. This so-called blockbuster method – which commits large sums of money to finding a drug that promises to treat a huge proportion of the population, and generate swathes of cash to cover other experimental losses – can no longer sustain the industry (Mundasad 2012).

In einem Artikel in *Science* weisen die Chemiker Jesse Li und John Vederas – im Ausdruck zurückhaltender, in der Sache ähnlich – ebenso darauf hin, dass die Zeit der *blockbuster drugs* mit mehr als 1 Milliarde USD Umsatz jährlich vorbei sein könnte, und warnen vor übertriebenen Erwartungen aufgrund der guten Verkaufszahlen bis Ende der 1990-er Jahre (vgl. 2009: 161). Die Soziologin Anne Pollock geht noch weiter: „The past few good decades for blockbusters may be the anomaly rather than the norm“ (2011: 110).[17]

Ob der gegenwärtige Zustand die Ausnahme oder Regel ist – gemeinhin wird er als Produktivitäts- und Innovationskrise wahrgenommen. Worauf kann diese zurückgeführt werden? Der Artikel in *BBC News* gibt eine klare Antwort:

> Manufacturers face an uphill struggle with science too. Some argue that in its most successful years, the big pharmaceutical firms picked off the „low-hanging fruit“ – the compounds that were easiest to discover and turn into drugs (Mundasad 2012).

Die Metapher der bereits gepflückten *low-hanging fruit* findet sich ebenso in der Fachliteratur – im Hinblick auf diverse Gegenstandsbereiche (u. a. Erkrankungen mit definierten pathogenetischen Mechanismen, verlässliche klinische Endpunkte oder gut beeinflussbare Targets, d. h. krankheitsrelevante molekulare Angriffspunkte wie Enzyme, Gene oder Proteine) und stets gekoppelt mit der Vorhersage, dass nur noch Ziele blieben, die schwer zu erreichen seien (vgl. z. B. Nicolaou 2014a: 9129). Wird dieses Bild auf die verwendeten Wirkstoffe bezogen, ist es auch für die Aussichten der Naturstoffforschung relevant. Schließlich waren überproportional viele unter den vermeintlich leicht zu entdeckenden *blockbusters* Naturstof-

17 Pollock betont zudem, dass das Bild der Wirkstoff-*Pipeline* vor allem die Wünsche von Investoren und Firmen widerspiegle und die Dynamik von Forschungsprozessen verzerre (vgl. 2011: 109).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fe bzw. Derivate, z. B. einige Statine. Falls die Zeit der einfachen Treffer – „[t]he good old days of grind and find [...] when nearly every organism contained new and interesting molecules“, wie es an anderer Stelle etwas überzeichnet heißt (Middlesworth und Cannell 1998: 280) – vorüber ist, könnte dies insbesondere gegen Naturstoffe sprechen, wie eine andere Quelle nahelegt: „Most ‚easy-to-find' antibacterial, antifungal and antitumor NPs [have] been found“ (Strohl 2000: 40).

Eine andere Quelle, die den Rückgang der Produktivität der Arzneimittelforschung analysiert, unterscheidet das „‚low-hanging fruit' problem“ vom „‚better than the Beatles' problem“, das stattdessen als Hauptursache angesehen wird:

> Imagine how hard it would be to achieve commercial success with new pop songs if any new song had to be better than the Beatles, if the entire Beatles catalogue was available for free, and if people did not get bored with old Beatles records. We suggest something similar applies to the discovery and development of new drugs. Yesterday's blockbuster is today's generic. An ever-improving back catalogue of approved medicines increases the complexity of the development process for new drugs, and raises the evidential hurdles for approval, adoption and reimbursement (Scannell u. a. 2012: 193).

Angesichts der wachsenden Zahl zugelassener Wirkstoffe für viele Indikationen, von denen immer mehr günstig als Generika verfügbar seien, bleibe der Industrie nur, sich auf bislang wenig erforschte, schwer zu behandelnde Krankheiten zu konzentrieren – mit dem erwartbaren Resultat, dass schnelle Fortschritte ausblieben. Einen Großteil der zugelassenen Arzneimittel als *low-hanging fruit* zu bezeichnen, sei hingegen tautologisch: ‚Bereits entdeckt' sei mitnichten dasselbe wie ‚leicht zu entdecken'. Zahlreiche als Durchbruch gefeierte Innovationen seien in ihrem zeitlichen Kontext betrachtet alles andere als naheliegend gewesen und hätten keineswegs in der Luft gelegen (vgl. ebd.). Doch überlagern sich beide Argumente tendenziell und weisen ähnliche Schwächen auf: Ebenso tautologisch kann es sein, ‚bereits entdeckt und zugelassen' mit ‚besonders gut' gleichzusetzen. Um im semantischen Feld der Popmusik zu bleiben: Nicht alle alten Songs müssen gut sein, manche sind lediglich alt. Statt *better than the Beatles* würde in diesem Fall *better than old songs* genügen. Insofern dürfte es für einige Indikationen weiterhin möglich sein, bessere Wirkstoffe zu entwickeln, ohne hierfür zwangsläufig in einen Wettbewerb mit inzwischen als Generika erhältlichen übermächtigen Vorläufern zu treten. Diskutiert wird all dies freilich losgelöst von der Frage, welcherlei Verbindun-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gen genutzt werden; im gesamten Artikel fällt das Wort *natural products* nicht ein einziges Mal. Abgesehen von den in Bibliotheken enthaltenen Substanzen sind mithin, dies sollte klar sein, viele weitere Faktoren für den Erfolg oder Misserfolg der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung verantwortlich. Die AutorInnen fokussieren u. a. auf den Übergang von „iterative low-throughput *in vivo* screening" zu „target-based high-throughput screening (HTS) of large compound libraries" in den 1990er-Jahren, den sie als eine Ursache der diagnostizierten Krisensituation ausmachen (ebd.: 196). Hochdurchsatzverfahren seien nicht *per se* ein Problem, hätten aber weniger produktive, auf Quantität statt auf Qualität ausgerichtete Forschungsprozesse gefördert; eine Entwicklung, von der auch das Interesse der Industrie an Naturstoffen betroffen ist.

Worauf die sinkenden Zulassungszahlen letztlich zurückzuführen sind, muss hier offenbleiben. Ob nun die niedrig hängenden Früchte unter den Krankheiten und Substanzen bereits abgeerntet sind oder die Konkurrenz mit älteren Wirkstoffen ins Gewicht fällt, maßgeblich ist Folgendes: Die Frage ist, ob die genannten Argumente bedingen, dass gerade das pharmazeutische Potenzial von Naturstoffen ausgereizt ist, oder ob sie lediglich nahelegen, dass es allgemein schwieriger geworden ist, neue Arzneien zu entwickeln. Einiges spricht für die zweitgenannte Option, zumal die Produktivitätskrise der Pharmaindustrie teils ganz im Gegenteil damit in Zusammenhang gebracht wird, dass viele Firmen die Forschung an Naturstoffen eingestellt haben (vgl. Skirycz u. a. 2016: 782). Der Artikel von Li und Vederas verweist gar auf eine Korrelation zwischen der Anzahl der zugelassenen Naturstoffe bzw. Derivate und derjenigen der gesamten jährlichen Zulassungen im Zeitraum von 1981 bis 2007 (vgl. 2009: 161). Insofern deutet einiges darauf hin, dass die Ansätze, auf die ab den 1990-er Jahren anstelle der Naturstoffchemie zunehmend gesetzt wurde, auch nicht produktiver waren.

Indirekt hat die beklagte Produktivitätskrise der Pharmaindustrie dennoch zur Abwendung von Naturstoffen beigetragen. Besser gesagt: Durch die weit verbreitete Annahme, dass die gesunkenen Zulassungszahlen eine Krise darstellen, sahen sich Entscheidungsträger von Firmen – insbesondere diejenigen börsennotierter Konzerne – unter Druck gesetzt, etwas an den zuvor üblichen Methoden zu ändern. Diesen Eindruck erwecken viele der Artikel zum Thema: Fast ausnahmslos wird die Frage nach neuen Forschungsansätzen mit der Diagnose einer Innovationskrise verbunden. In dieser Situation waren insbesondere Verfahren gefragt, die sich gegenüber Aktionären und Öffentlichkeit als neuartig und effektiv anpreisen ließen und gute Chancen hatten, firmenintern vom Management befürwortet zu

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

werden. Dies hatte Konsequenzen für die Art und Weise, wie Forschung betrieben und organisiert wurde. Bevorzugt wurden Ansätze, die auf einen hohen Durchsatz abzielten und hoffen ließen, dass dabei zwangsläufig eine gewisse Anzahl an Treffern herausspringen musste. Naturstoffe waren in dieser Situation nicht willkommen:

> Firms involved in drug discovery must hit the target not only accurately, but very quickly and very profitably. However, […] natural product sources are currently not very amenable to rapid high-throughput screening (HTS) for desirable activity as drugs. […] This slows the identification process and contributes to problems of supply and manufacture (Li und Vederas 2009: 161f.).

Die oftmals komplexen Strukturen von Naturstoffen wurden weniger als Inspiration betrachtet, die sich langfristig auszahlen könnte, sondern als Hindernis, welches das massenhafte *Screening* von Substanzbibliotheken und die Optimierung der daraus resultierenden *Hits* ausbremste. Der Rückzug vieler Firmen aus der Naturstoffchemie lag vor allem an einer Reorganisation von Forschungsprozessen, deren Stoßrichtung typische Eigenschaften von Naturstoffen zu Nachteilen werden ließ. Im Vordergrund standen Schnelligkeit, ein kalkulierbarer Output an getesteten Substanzen sowie eine frühzeitige und enge Fokussierung auf bestimmte Targets bzw. Indikationen.

Misst man aus Biomaterialien isolierte Verbindungen an diesen Kriterien, sind sie im Vergleich zu synthetischen Substanzen stets unterlegen, wie der Geschäftsführer des Unternehmens in einem Artikel betont: Bei Naturstoffen seien Ausnahmen beinahe die Regel und ihre Bearbeitung erfordere mehr Geduld und Beharrlichkeit (vgl. X8, 2007, P343). Ihre auf anderem Wege unerreichte strukturelle Komplexität könne durchaus, wie er unter Bezug auf retrospektive Studien ausführt, zu erfolgreichen Wirkstoffen führen. Doch in einem Umfeld, in dem ganze Testsysteme auf einen hohen Durchsatz ausgerichtet und sogar nach diesem benannt wurden, können potenzielle langfristige Vorzüge die im Alltag ersichtlichen kurzfristigen Nachteile nicht aufwiegen. In der, so der Geschäftsführer weiter, auf starren Regeln basierenden industriellen Forschung, in welcher die Fortschritte sämtlicher Entwicklungskandidaten penibel verfolgt und verglichen werden, seien Naturstoffe zunehmend unpassend geworden. Eines der größten Hindernisse sei, dass gerade dann, wenn Entscheidungen getroffen werden müssen, oft wenig für Naturstoffe spreche. Dies beginnt schon beim Einkauf: Naturstoffe sind meist teurer als synthetische Verbindungen. Höhere Kosten sind zu diesem Zeitpunkt, vor jeglicher Untersu-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

chung, offenkundig ein Nachteil und nur in dem Maße zu rechtfertigen, in dem Kunden überzeugt sind, dass Naturstoffen ein besonderes Potenzial innewohnt. Bei der Auswahl, welche Treffer aus einer *Screening*-Kampagne weiterbearbeitet werden, fällt es firmenintern ebenfalls schwer, eine Entscheidung zugunsten eines Naturstoff-*Hits* durchzusetzen, da es nicht immer möglich ist, rasch größere Mengen nachgeliefert zu bekommen. In der Literatur werden weitere Faktoren genannt, die in diesem Zusammenhang gegen Naturstoffe sprachen (vgl. u. a. Kingston 2011: 498f.; Ortholand und Ganesan 2004: 271f.): Pflanzen und Mikroorganismen enthalten oft weit verbreitete, bereits beschriebene Verbindungen, während Firmen neue Substanzen bevorzugen, die ohne Weiteres patentierbar sind. Zudem kann das *Scale-up* von Proben, die in *Assays* interessante Aktivitäten zeigen, zu größeren Mengen, die für weitere Tests oder die medizinalchemische Optimierung erforderlich sind, aufgrund von Schwierigkeiten bei der Beschaffung oder erneuten Isolierung für zusätzliche Verzögerungen sorgen.

Besonders ins Gewicht fällt die „inherent slowness of working with natural products" (Harvey 2008: 894) angesichts der eng getakteten Zeitplänen des Hochdurchsatz-*Screening*. Der Vorgang des *Screening* – zahlreiche Substanzen zu untersuchen, um diejenigen herauszufiltern, die in einem definierten Testsystem eine bestimmte Aktivität zeigen – ist *per se* nichts Neues. Als grundlegende Prämisse ist lediglich Folgendes erforderlich: „that biological assays can be performed in a manner that is relevant, reproducible, reliable, and robust" (Janzen 2014: 1162). Gaudillière und der Medizinethnologe Laurent Pordié gehen insofern davon aus, dass die Konfiguration von Such-, Filter- und Testprozeduren, welche sie als „screening model" bezeichnen, die Pharmaindustrie schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts prägt (2014: 58). Innerhalb dieses Modells erfolgte um das Jahr 1990 ein Übergang zu Verfahren, die aus heutiger Sicht als *High-Throughput-Screening* gelten. Die Steigerung von Geschwindigkeit und Durchsatz war freilich kein nebensächlicher Umstand, sondern führte zu klaren prozeduralen Veränderungen. Automatisierte Hochdurchsatz-Systeme erlaubten es, Verbindungen in einer anderen Größenordnung als zuvor zu testen, und ermöglichen erst dadurch eine spezifische Organisationsform der Arzneimittelforschung. Dies gilt insbesondere für deren Frühphase, die Wirkstoffentdeckung: Im Unterschied zur anschließenden Wirkstoffentwicklung geht es hierbei zunächst darum, in wiederholten Testdurchgängen potenziell brauchbare Substanzen auszusieben. Wie und in welchem Ausmaß getestet werden konnte, war in der Pharmaforschung „stets ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt" (Friedrich 2010: 113): Dass Hochdurchsatzverfahren, die in automatisierten Anlagen 10000 oder mehr Ver-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bindungen pro Tag verarbeiten (vgl. ebd.), als großer Fortschritt angesehen wurden, überrascht daher keineswegs.

Inzwischen ist bereits von *Ultra-High-Throughput-Screening* die Rede, durch das über 100000 Verbindungen pro Tag vollautomatisch getestet werden können (vgl. Reepmeyer 2008: 186); genaue Zahlen zum möglichen Durchsatz sind rasch veraltet, einschließlich der hier genannten. Mittlerweile ist das *High-Throughput-Screening* in der Industrie so üblich geworden, dass es oftmals mit *Screening* überhaupt gleichgesetzt wird. Ein eindeutiger Punkt, ab dem der Durchsatz eines Testverfahrens hoch ist, lässt sich nicht benennen; es handelt sich um ein Kontinuum möglicher Ausprägungen von Kriterien wie der Durchsatzrate, der erforderlichen Substanzmengen oder des Automatisierungsgrades (vgl. Janzen 2014: 1162). Um die Durchsatzraten steigern zu können, war entscheidend, dass statt sogenannten phänotypischen *Assays* – in deren Rahmen komplexe Auswirkungen, z. B. Blutdruckveränderungen oder antimikrobielle Effekte, in lebenden Tieren bzw. Zellen ermittelt wurden – vor allem Target-basierte Systeme zum Einsatz kamen (vgl. ebd.). Getestet wurde nunmehr an miniaturisierten Zielstrukturen, also „mithilfe molekularer Testmodelle wie Enzymen, Rezeptoren, Bakterien, Zellen oder Zellbestandteilen" (Friedrich 2010: 113).

Als zufallsbasiertes Suchverfahren stellt das *High-Throughput-Screening* eine in epistemologischer Hinsicht anspruchslose Vorgehensweise dar, um aus Unmengen an Substanzen mögliche Wirkstoffkandidaten herauszufiltern; umfangreiche Vorkenntnisse in Bezug auf Mechanismen der Krankheitsentstehung sind nicht zwangsläufig erforderlich (siehe Abschnitt 2.4). Stattdessen, so die Hoffnung, soll der hohe Durchsatz zu Glückstreffern führen: „Success depends on having the right team and the right target and getting the right compound" (Janzen 2014: 1162). Eine Voraussetzung ist freilich, dass aussagekräftige molekulare Angriffspunkte für das jeweilige Untersuchungsziel bekannt und geeignete automatisierte Testsysteme verfügbar sind. Die methodische Fokussierung auf Hochdurchsatzverfahren zu Beginn der 1990-er Jahre wird dementsprechend oft auf technologischen Fortschritt zurückgeführt: „This apparent relapse in research methodology was largely driven by dramatic improvements in the test technology. Test efficiency was highly increased and costs of testing accordingly reduced" (Adam 2011: 73). Da das *Screening* nun billiger und schneller pro getestete Verbindung wurde, ergab sich eine neue Möglichkeit, das Potenzial der riesigen Substanzbibliotheken, über die viele Firmen verfügten, auszuschöpfen – oder wenigstens ein Anlass zur Hoffnung, dass dies gelingen könnte:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> The need to find drugs with specific targets was combined with the fact that most pharmaceutical companies had accumulated relatively large compound collections that they wanted to leverage. The logical next step was to test the existing libraries, plus any new compounds that were available, against every target with the hypothesis that this would lead to new drug leads. In other words, begin running HTS (Janzen 2014: 1162).

Ein Ansatz, der darauf beruht, eine enorme Zahl von Verbindungen in kurzer Zeit durchzuprobieren, bedingt, dass jeglicher Faktor, der diesen Prozess ausbremst, zu einem Hindernis wird. In dem Maße, in dem sich Hochdurchsatzverfahren verbreiteten, wuchsen daher mit dem Zeitdruck auch die Anforderungen an Testobjekte, Instrumente und Hilfsmittel. Um möglichst viele Substanzen mit minimalen Mengen pro Testpunkt simultan untersuchen zu können, müssen jene z. B. in passenden Formaten bereitstehen; dies sicherzustellen, ist alles andere als trivial, wie ein Medizinalchemiker im Gespräch unterstrich (vgl. X10, 19.5.2011, P33). In Bezug auf die erforderliche Standardisierung von u. a. Lösungsmitteln, Trägerstoffen, Mikrotiterplatten und Automatisierungstechnologien war die Umstellung auf Hochdurchsatz-*Screening* keineswegs anspruchslos.

Neben möglichen Hindernissen auf der Verfahrensebene betrafen diese neuen Anforderungen ebenso die infrage kommenden Verbindungen: Massive Testreihen mit hohem Durchsatz ließen die Arbeit mit Objekten, die dafür bekannt sind, häufig zu falsch positiven *Hits* oder schwer interpretierbaren Resultaten zu führen, zu einem Nachteil werden. Extrakte enthalten z. B. oft Tannine, also pflanzliche Gerbstoffe, die als „promiscuous protein binders“ oft für missverständliche Ergebnisse sorgen. Mit Hochdurchsatz-Tests sind Extrakte folglich beinahe inkompatibel (Kingston 2011: 498). Manche Gruppen von isolierten wie auch synthetisierten Reinsubstanzen sind ebenfalls als „Chemical con artists“ berüchtigt (Baell und Walters 2014: 481), die im *Screening* Aktivitäten signalisieren, obwohl keine spezifische Reaktion zwischen der zu testenden Substanz und dem Targetmolekül stattgefunden hat:

> [M]any hits are artefacts – their activity does not depend on a specific, drug-like interaction between molecule and protein. A true drug inhibits or activates a protein by fitting into a binding site on the protein. Artefacts have subversive reactivity that masquerades as drug-like binding and yields false signals across a variety of assays (ebd.).

Übliche *read-out*-Mechanismen von *Assays* können durch derartige ‚subversive Reaktivität‘ durcheinandergebracht werden, z. B. die automatisierte

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Detektion von Fluoreszenz als Indikator von Bioaktivität (vgl. Bisson u. a. 2016: 1672). Zu einem Problem wird dies in erster Linie aufgrund der Vorherrschaft von *High-Throughput*-Verfahren – wie alle anderen Faktoren, die Testprozeduren verzögern. Betroffen sind davon nicht zuletzt Naturstoffe: Vor dem *Screening* müssen manche Naturstoffe nämlich noch zusätzlich bearbeitet werden. Selbst dann, wenn sie als Reinsubstanzen vorliegen, kann dies nötig sein, da typische Merkmale einiger Verbindungen die Aussagekraft von *Assay*-Resultaten beeinträchtigen. Wie ein Medizinalchemiker des Unternehmens einräumte, passen daher synthetische Substanzen besser zu Hochdurchsatztests; angesichts mancher ungewöhnlicher Naturstoffe gebe es bisweilen empörte Beschwerden seitens der Kunden: „Da hängt ja noch ein Zucker dran, das geht ja überhaupt nicht" (X2, 21.3.2012, P228)!

Testkampagnen mit einzelnen *Assays* sind meist auf eine feste Zeitspanne von einigen Wochen angelegt: Sie für einzelne Substanzen, die weiterbearbeitet werden müssen, zu verlängern, kommt im Normalfall nicht infrage: „The time-consuming processes of dereplication and purification are not compatible with the present regime of ‚blitz' screening campaigns in which assay support is only available for a limited duration" (Lam 2007: 280). Wird ein hoher Durchsatz gegenüber anderen Faktoren privilegiert, sind Naturstoffe daher im Nachteil. Die Vermutung des Geschäftsführers, dass einige erfolgreiche Wirkstoffe, die in der Zeit vor der Dominanz von Hochdurchsatztests auf der Grundlage von Naturstoffen entwickelt wurden, heutzutage noch vor dem *Screening* aussortiert würden, ist plausibel (vgl. X8, 2007, P343). Nicht umsonst wird das *High-Throughput-Screening* in den Rahmen von Fertigungsprozessen eingeordnet, deren Grundlagen Toyota für die *Just in time*-Produktion von Autos etabliert hat: „HTS is built on the same principles as in manufacturing in that both use similar workflow management techniques" (Janzen 2014: 1164).

Steht in Firmen ein hoher Durchsatz im Vordergrund, wird dies vor allem dann relevant, wenn Priorisierungsentscheidungen bezüglich der Nutzung von Ressourcen getroffen werden, oft auf einer einzelnen Forschungsgruppen übergeordneten Hierarchieebene. Werden Test- oder Entwicklungsprozeduren umstrukturiert, kann es so zu einer verschärften Konkurrenz zwischen Abteilungen kommen; z. B. dann, wenn technologische Infrastrukturen, über die zuvor jede Gruppe separat verfügte, auf einmal geteilt werden müssen. Dies lässt sich am Beispiel des *Screening* auf antibakterielle Aktivitäten zeigen: Während im „so-called ‚Golden Age' of antibacterial discovery" (Silver 2011: 72) bis Mitte der 1980-er Jahre die meisten Projektgruppen eigenständig den gesamten Prozess von der Fermenta-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tion mikrobieller Proben über *Assays* bis zur Bearbeitung von Wirkstoffen übernahmen, setzten viele Unternehmen anschließend auf eine modulare Organisationsform:

> [C]hanges in the pharmaceutical industry led, in many cases, to a modularized system that is still more or less in effect. Drug discovery programs for different therapeutic areas [...] are generally organized such that biology and sometimes chemistry are committed to that area, but other functions (screening, animal testing, pharmacology, structural biology, etc.) may be shared. Since resources are always limiting, their allocation became a relatively high-level management decision (often at a remove from bench science), weighing the value to the company of a therapeutic area, the probability of success, the proximity to the „cutting edge" of current technology, and the ability of the scientists and their managers to push specific programs. [...] [A]ntibacterial discovery groups had to compete with other therapeutic areas for the opportunity (a so-called „slot") to screen natural products (ebd.: 73f.).

ForscherInnen, die Naturstoffe nutzen wollten, hatten in der Konkurrenz um *Screening*-Slots insofern einen schweren Stand. Die Verbreitung von Hochdurchsatzverfahren war Teil einer Umstrukturierung in der Pharmaindustrie, in deren Rahmen modulare Organisationsformen, wachsender Zeitdruck sowie eine frühe Fokussierung auf die Erfolgsaussichten und die kommerzielle Attraktivität von Forschungsprojekten einander bedingten – und all dies in einer Situation, die weithin als Produktivitätskrise wahrgenommen wurde. Vor diesem Hintergrund fielen die Vorzüge von Naturstoffen weniger ins Gewicht als ihre Nachteile.

Die Kompatibilität von Naturstoffen ist neben dem *Screening* auch in anderen Bearbeitungsschritten nicht immer gewährleistet bzw. muss mit zusätzlichem Aufwand sichergestellt werden. Bei der medizinalchemischen Optimierung gelten Naturstoffe z. B., so ein Autor aus der Pharmaindustrie, als „ugly ducklings" aufgrund typischer „undesirable features such as structural complexity, multiple hydroxyl moieties, ketones and chiral centers" (Strohl 2000: 40) – lauter Eigenschaften, die eine synthetische Modifizierung von Wirkstoffen erschweren. Eindeutige Struktur-Aktivitätsbeziehungen oder das für eine Wirkung verantwortliche molekulare Grundgerüst, das sogenannte Pharmakophor, zu ermitteln, kann ebenso Schwierigkeiten bereiten (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 271). Zudem gelingt es aufgrund der strukturellen Komplexität von Naturstoffen mitunter nicht oder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand, sie synthetisch herzustellen, wenn mehr Bedarf besteht. Synthetische Verbindungen lassen sich hinge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gen rasch in größerer Menge produzieren, sofern geeignete Synthesewege etabliert sind: „Even a natural product of low to medium complexity is likely to lose out to a similarly potent hit of synthetic origin, as the latter comes with a preparative route already in place“ (Ortholand und Ganesan 2004: 271). Darüber hinaus ist bei besonders aktiven zytostatischen Naturstoffen das Risiko, dass im Laufe der weiteren Entwicklung unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, tendenziell größer als bei Wirkstoffen anderer Herkunft. Der Leiter einer Industrieorganisation unterstrich dies, als er Naturstoffe und Antikörper hinsichtlich ihrer Eignung als Chemotherapeutika verglich:

> X5: [Bei Antikörpern; Anm. KA] [ist] die Wahrscheinlichkeit im Moment statistisch größer [...], dass du das Ding auch durch die lange und zeitaufwendige Entwicklung durchkriegst. Und das Risiko gerade bei einem Naturstoff, dass irgendein unbekannter Begleiteffekt im Laufe dieser langen Entwicklung auftaucht, das ist relativ groß, und das ist für mich […] wahrscheinlich im Moment das Hauptkriterium, warum ich sagen würde: „Muss nicht gerade ein Naturstoff sein“, gerade [...] ein hochaktiver [...]. Also, je höher die Reaktivität ist, [desto größer] ist die Gefahr, dass das [...] mit irgendeiner Toxizität dann auch korreliert (X5, 3.8.2011, P7).

Um ein Stichwort vom Beginn des Abschnitts aufzugreifen: Die Frage, welche Art von Substanzen ForscherInnen bevorzugen, hat auch damit zu tun, vor welchen Aufgaben sie stehen. Daher überrascht es keineswegs, dass Medizinalchemiker typische Eigenschaften von Naturstoffen oft nicht schätzen. Der Leiter der Forschungsabteilung, ein ausgewiesener Liebhaber komplexer Molekülstrukturen, konnte die abweichenden Präferenzen seiner Kollegen, die Wirkstoffe synthetisch bearbeiten, nachvollziehen:

> X1: Ja, natürlich sind die ganz anderer Meinung (...), naja, […] auch zu Recht. Also, gerade, wenn man bestimmte Eigenschaften da im Auge haben muss, wie stabil ist sowas zum Beispiel gegen enzymatischen Abbau, spielen natürlich ganz andere Überlegungen eine Rolle, und dann will man eben möglichst unnatürliche Gruppen im Molekül drin haben, die eben auch, naja, von Enzymen nicht irgendwie angegriffen werden können. Tja, und sowas finde ich dann halt immer nicht so schön, wenn da Halogene oder so ein Kram da (lacht) in dem Molekül drin sind, die eigentlich bei Naturstoffen nicht so üblich sind. Oder bestimmte Heterozyklen, also [...] aromatische Ringe mit vielen Stickstoff- und Sauerstoff- und Schwefel[atomen] drin, finde ich nor-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> malerweise nicht so interessant. Und das ist eigentlich das, was der Medizinalchemiker liebt (X1, 2.2.2012, P39)!

Über individuelle Vorlieben hinaus ist es daher kein Zufall, dass Naturstoffe in der Pharmaindustrie zu dem Zeitpunkt aus der Mode gekommen sind, als sich im Zuge einer umfassenden Reorganisation von Forschungsprozessen die Anforderungen an Substanzbibliotheken merklich verschoben und die Möglichkeit, synthetische Verbindungen reibungslos weiterverarbeiten zu können, höher gewichtet wurde als zuvor.

In Fachartikeln, die für eine fortgesetzte Relevanz von Naturstoffen plädieren, wird angesichts dessen mitunter betont, dass sich die Industrie aufgrund kommerzieller Erwägungen von diesen abgewendet habe, nicht etwa, weil es keine brauchbaren Ansatzpunkte für die Forschung mehr gegeben hätte: „The underlying reasons for these industry trends are more commercial than scientific" (Gray u. a. 2012: 517). Doch zählen die AutorInnen eine ganze Reihe von Gründen – größtenteils solche, die ich im vorliegenden Abschnitt nenne – auf, die sich einer eindeutigen Zuordnung in die Kategorien *commercial* bzw. *scientific* entziehen. So folgern sie im Anschluss an das obige Zitat: „As a result of these factors, today's drug discovery environment calls for rapid screening, hit identification and hit-to-lead development" (ebd.). Implizit gestehen sie also ein, dass sich seit den 1990-er Jahren verschoben hat, was aus Sicht der industriellen Arzneimittelforschung interessant, machbar und lohnenswert scheint. Reorganisiert wurden dabei Forschungspraktiken mitsamt ihren Zielen wie auch geschäftsstrategische Weichenstellungen.

Ein weiterer Faktor, den die AutorInnen als nicht im engeren Sinne wissenschaftlich einschätzen, ist die Frage, wie leicht, verlässlich und günstig der Zugang zu Substanzen bzw. deren Ausgangsmaterialien ist (vgl. ebd.). Dass Verbindungen, die aus Organismen isoliert wurden, diesbezüglich im Nachteil sind, liegt auf der Hand. Vor allem dann, wenn ein Naturstoff Interesse weckt und entweder nachisoliert oder auf einem noch zu entwickelnden Weg synthetisiert werden muss, fallen derartige „resupply problems" ins Gewicht (Kingston 2011: 499). Als Paradebeispiel für ein äußerst eingeschränkt verfügbares Biomaterial dient häufig die Rinde der langsam wachsenden und unter Naturschutz stehenden pazifischen Eibe *Taxus brevifolia*, aus der das bereits genannte Taxol gewonnen wurde. Die Entwicklung dieses – bis heute nicht auf rentable Art und Weise synthetisierbaren – Wirkstoffs wurde um 1990 erheblich gebremst, da aus dem erhältlichen Rindenmaterial nur geringe Mengen an Taxol isoliert werden konnten (vgl. ebd.). An sich handelt es sich um keine neue Herausforderung. Zusätzliche Chargen eines Naturstoffs stehen heute wie früher nur

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dann zur Verfügung, wenn geeignete Biomaterialien vorhanden sind oder wenn es gelingt, passende Syntheseprotokolle zu entwerfen. Doch stellte sich dieses altbekannte Problem angesichts des Zeitdrucks, der durch den Takt des Hochdurchsatz-*Screening* vorgegeben wurde, mit zuvor nicht dagewesener Dringlichkeit. Aufeinander aufbauende, automatisierte Testprozeduren setzen voraus, dass die gefragten Substanzen stets vorhanden oder kurzfristig lieferbar sind, der *Just in time*-Produktion durchaus vergleichbar. In diesem veränderten Umfeld ließ das Risiko, dass Naturstoffe für Verzögerungen sorgen können, sie für die Pharmaindustrie noch weniger attraktiv werden.

Eine Frage drängt sich freilich auf: Wenn die Nutzung von Naturstoffen aus den genannten Gründen zurückging und zugleich die *Screening*-Kapazitäten dermaßen angewachsen waren, dass die Bibliotheken der meisten Firmen zunächst kaum Schritt halten konnten (vgl. Kingston 2011: 498) – was wurde dann überhaupt im Hochdurchsatzverfahren getestet? Aus Artikeln, die in den 1990-er Jahren über die Abwendung von der Naturstoffchemie berichten, spricht die Hoffnung auf „Synthetic alternatives" zu isolierten Substanzen. Unter dieser Zwischenüberschrift verweist ein Artikel in *Science* auf die Möglichkeit, durch Verfahren der sogenannten kombinatorischen Chemie Verbindungen in großer Zahl auf einmal zu synthetisieren:

> [I]ndustry is pursuing increasingly powerful techniques for developing drugs based on molecules that scientists can create for themselves in the laboratory, using new combinatorial chemistry techniques. [...] Today, […] assays can be done 5,000 at a time in automated machines, and the sources of properly documented natural products can't keep up. Combinatorial chemists can use modern techniques to create arrays of thousands of slightly different molecules, ready to go into screening and, perhaps, feed the drug firms' insatiable appetite for a ‚hit' (Macilwain 1998: 536).

Wenn man bedenkt, welche Schwierigkeiten Naturstoffe in einem Umfeld bereiten konnten, das auf die Beschleunigung sämtlicher Prozesse setzte, wird verständlich, wie verlockend die Vorstellung war, den angesprochenen unersättlichen Appetit des Hochdurchsatz-*Screening* durch die massenhafte Synthese vieler leicht variierter Substanzen zu sättigen. Mitunter ist die Rede vom gierigen Schlund eines Monsters: „This naturally created a demand for compounds to satiate the maw of the screening monster, and combinatorial chemistry provided the perfect fit" (Kingston 2011: 498).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Das Grundmotiv der kombinatorischen Chemie leuchtet ein: Statt Verbindungen wie zuvor üblich mit großem Zeitaufwand nacheinander zu synthetisieren, ist das Ziel, „Hundert[e] oder gar Tausend[e] Substanzen gleichzeitig" zu erzeugen: „Zahlreiche lineare Synthesen oder Synthesen mit Verzweigungen laufen hierbei parallel ab und ermöglichen über die Kombination vieler verschiedener Gruppen in unterschiedlichen Positionen des Moleküls eine beeindruckende Vielfalt von Strukturen" (Friedrich 2010: 110). Den Gegensatz zwischen herkömmlichen Verfahren der organischen Chemie und kombinatorischen Ansätzen erläutert der Wissenschaftssoziologe Andrew Barry wie folgt:

> For the traditional organic chemist the problem was to find the most efficient way of synthesizing a given molecular compound (ABC) from a finite set of building blocks of existing compounds (A, B, C, D...) which were either readily available in the laboratory or could be purchased from chemical suppliers. […] In the laboratory, organic chemists had to deal with all the difficulties of translating formal solutions to synthetic problems into practice. […] By contrast, combinatorial chemistry performs synthesis through mass production. Through combinatorial chemistry a large number of different but chemically similar building blocks (A_a, A_b ... A_n) can be reacted with sets of other building blocks (B_a, B_b ... B_n) and (C_a, C_b ... C_n) to produce huge numbers of synthetic compounds. In this way, molecules come to exist not as the product of individual synthetic pathways, as was previously the case, but in conjunction with a multitude of other molecules produced through combinatorial pathways (2005: 60).

Ermöglicht wurden beschleunigte Massensyntheseverfahren durch Computerunterstützung, die dabei half, alle machbaren Kombinationen vorab ausgewählter Reagenzien herzustellen. Sobald grundlegende Synthesewege etabliert waren, sollten Zufallsmomente und Fingerspitzengefühl weitgehend bedeutungslos werden (vgl. Bensaude-Vincent 2007: 299). Pharmafirmen hofften, durch die Verfügbarkeit unzähliger ohne größere Schwierigkeiten herstellbarer Verbindungen eine kalkulierbare Rate an *Hits* im *Screening* garantieren zu können. Der Gedanke, dass durch effektivere Synthese- und Testtechnologien Treffer erzwungen werden sollten, klingt in der Fachliteratur des Öfteren an – meist freilich bei AutorInnen, die sich rückblickend von der Euphorie distanzieren, mit der diese Verfahren einst begrüßt wurden; z. B. dann, wenn die Rede von „brute force, high throughput screening programs" ist, welche durch die kombinatorische Chemie zu ihrer vollen Entfaltung kamen (Ramesha u. a. 2011: 1527).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Nicht nur aufgrund der Möglichkeit, die Anzahl verfügbarer Substanzen schnell und massiv zu erhöhen, passten kombinatorische Syntheseprozeduren gut zu Hochdurchsatztests. Darüber hinaus seien die Treffermuster auf diese Weise hergestellter Verbindungen sauberer, wie ein etwas älterer Artikel hervorhebt: Die meisten zeigten im *Screening* keinerlei Wirkung, wodurch die wenigen *Hits* leichter zu identifizieren seien, im Gegensatz zu Naturstoffen, die oft ein breites Aktivitätsspektrum hätten. Dies könne bei der Auswertung Schwierigkeiten bereiten, da die eingesetzte Software „one-to-one, sample-to-structure"-Beziehungen bevorzuge (Baker u. a. 2000: 69). Grundsätzlich hat sich daran bis heute nichts geändert, trotz aller Verbesserungen von Soft- und Hardware: Mittlerweile steht fest, dass die *hit rate* synthetischer Substanzen meist weit unter der von Naturstoffen liegt; in einer Studie, die in einem Übersichtsartikel erwähnt wird, wurde eine Differenz von zwei Größenordnungen ermittelt. Ungeachtet dessen setze die Industrie, so die Autoren, weiter auf Hochdurchsatz-Tests riesiger synthetischer Bibliotheken, da auf diese Weise generierte *Hits* leicht zu bearbeiten seien. Kurzum: Kombinatorische Syntheseverfahren seien „‚screen friendly' and accomodate the desire for short timelines in examination of a large number of molecules" (Li und Vederas 2009: 162). In den 1990er-Jahren galten *Combichem* und HTS, um die gebräuchlichen Abkürzungen zu verwenden, daher als „the perfect fit": „It was seemingly a marriage made in heaven" (Kingston 2011: 498).

Wie die ironisch anmutende Formulierung erwarten lässt: Die Hoffnungen, welche die Pharmaindustrie auf die kombinatorische Chemie gesetzt hatte, haben sich keinesfalls erfüllt. Newman und Cragg betonen dies in ihrer Überblicksstudie zur Herkunft der zwischen 1981 und 2010 in den USA zugelassenen Wirkstoffe:

> Although combinatorial chemistry in one or more of its manifestations has now been used as a discovery source for approximately 70 % of the time covered by this review, to date, we still can find only one de novo new chemical entity reported in the public domain as resulting from this method of chemical discovery and approved for drug use anywhere. This is the antitumor compound known as sorafenib (Nexavar) from Bayer, approved by the FDA in 2005 for treatment of renal cell carcinoma (2012: 312).

Andere Quellen unterstreichen ebenso, dass die Erwartungen, die mit *Combichem* verbunden waren, sich in Luft aufgelöst hätten, zumindest in Bezug auf „unfocused combinatorial chemistry libraries" (Li und Vederas 2009: 162). Inzwischen wird nicht mehr im selben Maße auf die schiere

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Größe von Bibliotheken geachtet; stattdessen wird versucht, die Kombinatorik möglicher Synthesewege nach bestimmten Kriterien einzuschränken oder für Testkampagnen nur die Untergruppen einer Sammlung zu nutzen, die in der virtuellen Modellierung eine erhöhte Bindungswahrscheinlichkeit zu relevanten Targets aufweisen (vgl. Janzen 2014: 1163). Die Bezeichnung *combinatorial chemistry* wird eher gemieden, obgleich die Vorherrschaft synthetischer Bibliotheken ungebrochen ist. Bisweilen hat man den Eindruck, dass ‚kombinatorische Chemie' beinahe zu einem Unwort geworden ist (vgl. Nature Chemistry Editorial 2014: 841).

Rückblickend wird scharf über den Misserfolg der kombinatorischen Chemie der 1990-er Jahre geurteilt. Oft wird auf eine Aussage des Medizinalchemikers Christopher Lipinski verwiesen: Die Forschung wäre zu jener Zeit produktiver gewesen, hätte man die frühen kombinatorischen Bibliotheken einfach entsorgt (vgl. Newman 2008: 2859). Mit anderen Worten: *Combichem* habe nicht nur keinen positiven Beitrag geleistet, sondern dem Ziel, neue Wirkstoffe zu entdecken, sogar geschadet; viel Zeit und Geld seien beansprucht worden, um Unmengen an ungeeigneten Verbindungen herzustellen und zu testen. Manche Einschätzungen muten indes zu harsch an. Sie verkennen, dass es im Nachhinein stets leichtfällt, frühere Entscheidungen zu kritisieren, die sich als wenig hilfreich erwiesen haben. Ortholand und Ganesan sprechen so von einem exzessiven Hype, der zu einer reflexartigen „knee-jerk reaction" zugunsten unreifer Verfahren geführt habe, deren Nutzen nicht belegt gewesen sei (2004: 278).

An anderer Stelle lassen dieselben AutorInnen freilich erkennen, wie attraktiv die kombinatorische Chemie in einer Situation gewesen sein muss, die als Produktivitätskrise gesehen wurde und in der althergebrachte Ansätze an ihre Grenzen stießen: „Given these issues, the siren call of combinatorial chemistry proved too seductive. Although the technology was in its infancy and had no track record, its potential to rapidly deliver very large numbers of novel compounds was persuasive to management" (ebd.: 272). Ausschlaggebend war wohl der letztgenannte Faktor – Effizienzsteigerungen passten ideal zu den Präferenzen und Erwartungen von Managern, Beratern und Investoren (vgl. Scannell u. a. 2012: 196). Nicht zuletzt lag dies daran, dass es sich um *messbare* Verbesserungen handelte:

> [B]rute-force efficiency metrics are relatively easy to generate, to report up the chain of command, and to manage. [...] In the practical management of large organisations, what is measureable and concrete can often trump that which is opaque and qualitative, even if that which is opaque and qualitative is much more important in quantitative terms (Scannell und Bosley 2016: 14).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Der Logik verbesserter Zahlen war verlockend: Der Ökonom Gerrit Reepmeyer nennt so eine Studie aus dem Jahr 2002, die von „Effizienzsteigerungen von mehr als 2.500 Prozent" mithilfe von Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorischer Synthese berichtet (2008: 186). Kaum zu widerstehen war dem nicht nur aufgrund des Ausmaßes, in dem seit jeher übliche Prozesse optimiert werden konnten. Zudem funktionieren ähnliche Vorgehensweisen in anderen Industriezweigen. Weshalb sollte die Arzneimittelforschung eine Ausnahme darstellen? Die Annahme liegt nahe, dass derartige Erwägungen die Entscheidungsträger vieler Firmen beeinflussten:

> Automation, systematization and process measurement have worked in other industries. Why let a team of chemists and biologists go on a trial and error-based search of indeterminable duration, when one could quickly and efficiently screen millions of leads against a genomics-derived target, and then simply repeat the same industrial process for the next target, and the next? (Scannell u. a. 2012: 196)

Die Überzeugungskraft dieses Arguments ist nicht abzustreiten. In kürzerer Zeit mehr Verbindungen herstellen und testen zu können, und all dies mit kalkulierbarem Durchsatz und zu niedrigeren Kosten pro *Screening*-Kampagne klingt nach einer klaren, quantifizierbaren Verbesserung.[18] Neue Technologien, die ausgeweitete Möglichkeiten bieten, gehen indes mit dem Imperativ einher, sie tatsächlich zu nutzen. Es galt, Verfahren und Substanzen an Hochdurchsatz-Tests anzupassen bzw. auf kombinatorische Syntheseverfahren umzusteigen, die ohnehin *screen friendly* waren. Die Testkapazitäten wollten mit passenden Objekten befüllt und ausgelastet werden. Über die prozessbezogene Hegemonie der neuen Technologieplattformen hinaus sprachen dafür auch pragmatische geschäftliche Überlegungen. Pro Testpunkt bzw. synthetisierte Substanz waren HTS und *Combichem* konkurrenzlos günstig; ganze Anlagen anzuschaffen, einzurichten, zu bestücken und am Laufen zu halten, war jedoch alles andere als billig, zumal noch keine industrieweiten Standards etabliert waren.[19] Reepmeyer zufolge war es daher „nicht verwunderlich", dass Hochdurch-

18 Scannell u. a. verweisen auf eine Studie, laut der die Kosten für das *Screening* einer kompletten *library* seit Mitte der 1990-er Jahre bis 2008 um das Zehnfache gesunken waren (vgl. 2012: 191).

19 Zu den erforderlichen Standardisierungsprozessen siehe Janzen (2014). Dort werden u. a. die Standardisierung von Mikrotiterplatten und Reagenzröhrchen, neue öffentliche Datenbanken sowie die industrieweite Verbreitung von Protokollen für *Assays* hervorgehoben (vgl. ebd.: 1163). Ferner geht es um die Schwierigkeiten, die daraus resultierten, dass Proben zunächst oft in verschiedenen Formaten,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

satz-*Screening* und kombinatorische Chemie zusammengerechnet im Jahr 2002 „etwa die Hälfte aller Ausgaben für neue Forschungstechnologien bei den Pharmaunternehmen ausmach[t]en" (2008: 186).

Für die Nutzung von Naturstoffen war dies aus zweierlei Gründen ein Hindernis: Einerseits wurden Forschungsprozesse mehr und mehr auf Testprozeduren ausgerichtet, mit denen Naturstoffe nur bedingt kompatibel sind; andererseits wurden firmenintern Ressourcen umgeschichtet, um in Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorische Chemie zu investieren. Häufig wurden hierfür u. a. Mittel eingesetzt, die im Naturstoffbereich eingespart wurden, teils durch die Schließung ganzer Abteilungen (vgl. Kingston 2011: 498). Innerhalb von Firmen kam es zu einer scharfen Konkurrenz zwischen Vertretern verschiedener Ansätze. Dies verdeutlichen Interviewaussagen aus jener Zeit, die Astrid J. Scholz in ihrer wissenschaftssoziologischen Studie zitiert:

> To compete with combinatorial chemistry libraries internally, natural-product proponents have to „constantly justify [their] existence," as one group leader in a large pharmaceutical company put it […]. The drug discovery process is the battleground where proponents of natural products lock horns with proponents of chemical libraries (2003: 209).

Um das gewählte Bild aufzugreifen: Inzwischen ist diese Schlacht in der Großindustrie entschieden. An denselben Kriterien wie kombinatorische Verfahren gemessen konnten Naturstoffe nur verlieren. Insofern ist es folgerichtig, die Naturstoffchemie als eines der Hauptopfer von *Combichem* zu bezeichnen (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 278). Nicht umsonst fiel der Aufstieg der kombinatorischen Chemie in weiten Teilen der Pharmaindustrie mit dem Ausstieg aus der eigenständigen Naturstoffforschung zusammen (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Wenn überhaupt, werden neue Naturstoffe heutzutage meist in isolierter Form von spezialisierten Anbietern erworben. Pharmafirmen beschränken sich in diesem Fall auf einen kleinen Teil der Bearbeitungsschritte, die sie früher in vollem Umfang hausintern durchführten: auf diejenigen Tätigkeiten, die Hochdurchsatzprozesse nicht zu sehr aufhalten.

Dass sich neue Ansätze schnell verbreiten, ist *per se* nicht außergewöhnlich und muss nicht das dauerhafte Ende älterer Vorgehensweisen bedeuten. In Bezug auf den Rückzug der Industrie aus der Naturstoffchemie ist

---

Lösungsmitteln und Trägerstoffen vorlagen; mal als Pulver, mal flüssig, mal als Feststoff (vgl. ebd.: 1164).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

jedoch oft die Rede von irreversiblen Veränderungen (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 278) oder irreversiblem Verlust (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Einen Wiedereinstieg von *Big Pharma* in die Naturstoffforschung im großen Maßstab halten viele Quellen für unwahrscheinlich – zu viel wurde in Technologieplattformen investiert, die anderweitige Prioritäten setzen, an denen sämtliche Ansätze gemessen werden. Scholz' Einschätzung der Lage trifft nach wie vor zu:

> Although the pharmaceutical industry realizes the logical case for natural products and needs ever more compounds to feed the screens, the practical configuration of the drug discovery process is biased against natural products. […] The use of natural products is now defined in terms of the capital costs that have already been sunk into high-throughput screening […] (2003: 209 & 215).

Reinsubstanzen zu gewinnen und zu bearbeiten ist ferner, so wird in einer Marktstudie betont, nicht nur teuer und personalintensiv, sondern setzt Erfahrung und Fertigkeiten in mehreren Teilgebieten voraus: Geeignete Biomaterialien auszuwählen, erfordert botanische bzw. mikrobiologische sowie chemische Kenntnisse, die nicht zum Wissenskanon der Medizinalchemie gehören (vgl. Laird und Wynberg 2008: 13). Zudem müssen ansonsten kaum benötigte Laboratorien eingerichtet werden, um die Inhaltsstoffe von Biomaterialien extrahieren und trennen sowie ggf. Mikroorganismen fermentieren zu können. Nebenbei im kleinen Maßstab an Naturstoffen zu arbeiten, lohnt sich daher kaum. In den Worten eines für die genannte Studie befragten Wissenschaftlers aus der Industrie: „[N]atural products research is not an easy field to jump back into" (ebd.). Um die in den 1990-er Jahren verlorenen Kompetenzen wiederaufzubauen, wären langfristige Investitionen nötig; bis sich derart anspruchsvolle Forschungsprogramme auszahlen können, sind Zeit und Geduld erforderlich (vgl. Nicolaou 2014b: 1043). In einer Zeit, in der Konzerne Sparmaßnahmen umsetzen, um ihre Aktienkurse zu stützen oder ihre Profitabilität zu steigern, und dafür teils ganze Standorte schließen, scheint dies utopisch: „These financial pressures make it very difficult for ‚Big Pharma' to invest the resources that would be needed to regain the effectiveness of their former natural product discovery programs" (Kingston 2011: 499).

Obwohl die kombinatorische Chemie der 1990er-Jahre, die zur Abwendung der Pharmaindustrie von Naturstoffen beigetragen hatte, gescheitert ist und dies, wie es in einem Artikel heißt, weithin als Tatsache akzeptiert ist (vgl. Barker u. a. 2013: 300), kam es deshalb höchstens punktuell zu einer Rückkehr einst von *Combichem* verdrängter Ansätze. Dem „long

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

term commitment", das für einen Wiedereinstieg in die Naturstoffchemie erforderlich wäre, steht „the organic synthesis-driven ease of access to small molecules as lead compounds" entgegen (Nicolaou 2014b: 1043). Folglich trifft es nicht zu, dass *Big Pharma* keinen Bedarf nach Naturstoffen mehr hatte, da mithilfe der kombinatorischen Chemie genügend brauchbare Wirkstoffkandidaten synthetisiert werden konnten (so z. B. Pauchard 2017: 9). In rein quantitativer Hinsicht ist diese Annahme korrekt; die Anzahl verfügbarer Verbindungen erhöhte sich in einem zuvor kaum denkbaren Maße. Bedenkt man aber, wie heftig alle Hoffnungen auf eine verbesserte Produktivität der Forschung durch das *Screening* riesiger synthetischer Bibliotheken enttäuscht wurden, wird klar, dass andere Faktoren ausschlaggebend waren.

Dass die Pharmaindustrie sich trotz des weitgehenden Scheiterns der frühen *brute force*-Methoden bis heute fast geschlossen von der Arbeit an neuen Naturstoffen fernhält und sich stattdessen darauf konzentriert, die Schwächen kombinatorischer Ansätze zu beheben, liegt vor allem an der mangelhaften Kompatibilität der Bestandteile von Lebewesen mit Hochdurchsatzprozessen, an den Kosten eines Wiedereinstiegs in die Naturstoffchemie und an der teils prekären Verfügbarkeit von Biomaterialien. Vor dem Hintergrund der Reorganisation industrieller Forschungsverfahren wogen typische Nachteile von Naturstoffen schwerer als ihre Vorzüge. Seit ein hoher Durchsatz im *Screening* gegenüber anderen Kriterien privilegiert wird, fällt es schwer, Prioritäten zu setzen, die für Naturstoffe sprächen. Systembedingte Anreize in der heutigen Wirkstoffentdeckung stehen dem entgegen; dies lässt sich konstatieren, ohne die Herkunft von Substanzen überhaupt zu berücksichtigen: „[I]t has proved to be difficult to design systems that reward people for producing ‚good' hits and leads rather than ‚more' hits and leads" (Scannell u. a. 2012: 196).

2.1.2 Naturstoffe als privilegierte Strukturen und Chemiker als Astronauten

Was wird im Rückblick an der kombinatorischen Chemie kritisiert? Und weshalb gelang es nicht, die Zahl der zugelassenen Wirkstoffe zu erhöhen oder wenigstens stabil zu halten, obwohl die Anzahl der Moleküle mit für Arzneimittel passenden physikochemischen Merkmalen, die ein einzelner Chemiker jährlich synthetisieren konnte, im Laufe der 1980-er und 1990-er Jahre um den Faktor 800 angestiegen war (vgl. Scannell u. a. 2012: 191)? Die Antworten auf diese Fragen, die ich nun untersuchen möchte, sind

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nicht zuletzt deshalb interessant, weil sie vor der Kontrastfolie kombinatorischer Syntheseverfahren darüber Aufschluss geben, wie und wozu Naturstoffe in der Pharmaforschung genutzt werden.

Die rapide angewachsene Anzahl verfügbarer Substanzen wird im Nachhinein oft als Teil des Problems gesehen. Die einseitige Ausrichtung auf die Größe ihrer Bibliotheken hatte, so die Kritik, Firmen dazu verleitet, sich in erster Linie am synthetisch Machbaren zu orientieren, also im Sinne einer vergleichsweise schlichten Kombinatorik auf große Zahlen zu setzen, „with emphasis placed on varying single scaffolds with large numbers of reagents" (Barker u. a. 2013: 300). Ähnliches galt für die Fokussierung auf einen hohen Durchsatz im *Screening*. Es standen molekulare Angriffspunkte im Vordergrund, die gut zu den synthetisierbaren Verbindungen passten: „[T]argets were defined based on synthetic accessibility rather than more-formal considerations of bioactive space" (ebd.). Auf den Punkt gebracht wird diese kritische Sicht durch den Wissenschaftsjournalisten Richard Conniff: *Combichem* und HTS basierten darauf, das zu suchen, was sich schnell herstellen und herausfiltern lasse. Dies erinnere an einen Betrunkenen, der seinen heruntergefallenen Schlüssel unter einer Straßenlaterne suche – nicht, weil der Schlüssel an dieser Stelle heruntergefallen sei, sondern weil es dort mehr Licht gebe (vgl. 2012).

Häufig wird ein anderes Bild verwendet, um die Grenzen der kombinatorischen Chemie aufzuzeigen: Das von der Nadel im Heuhaufen. Wenn „die Suche nach neuen Arzneistoffen oft der nach der Nadel im Heuhaufen gleicht", sei es offenkundig kaum sinnvoll, sich von einem größeren Heuhaufen bessere Erfolgsaussichten zu erhoffen (Friedrich 2010: 112). Da nur ein geringer Anteil aller synthetisierbaren Verbindung für eine Nutzung als Arzneistoff infrage komme (vgl. ebd.), werde dadurch die Entdeckung brauchbarer Substanzen sogar erschwert:

> Barely two or three decades into this new found activity and hard labour, it was soon clear that by just creating compounds by their hundred thousands did not necessarily lead to success. Hard work or brute force alone is insufficient to cause success in drug discovery. Further, as someone put it rather uncharitably, synthetic and combinatorial chemistry only helped increase the size of the hay stack and made our search for the proverbial needle that much more difficult (Ramesha u. a. 2011: 1515f.).

Falls dies die Metapher nicht überstrapaziert: Die Vergrößerung der Heuhaufen führte zu einem überproportionalen Anstieg des Heuanteils; zuverlässige Verfahren, um die wenigen im Heu verborgenen Nadeln finden zu

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

können, fehlten indes. Das Bild ist nicht perfekt, zeichnet sich doch die Arzneimittelforschung dadurch aus, dass erst Jahre später absehbar ist, ob eine Substanz tatsächlich wie erhofft wirkt. Mit anderen Worten: Erst spät wird klar, ob das, was einst – meist nicht in der endgültigen Form – aus einem Heuhaufen gezogen wurde, Stroh oder eine Nadel war. Die Kritik an der Fokussierung auf die Größe des Heuhaufens bleibt davon unbenommen.

Andere Quellen bemühen das Bild eines Trichters: Durch die kombinatorische Chemie und die Identifizierung neuer Targets sei der Trichter verbreitert, durch Hochdurchsatzverfahren die Filterungseffizienz des Trichters erhöht worden (vgl. Scannell u. a. 2012: 194). Die kumulativen Auswirkungen dieser Verbesserungen in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung bewerten die AutorInnen jedoch als enttäuschend. Sie stellen daher die folgende Frage: „So how can some parts of a process improve dramatically, yet important measures of overall performance remain flat or decline“ (ebd.)? Es müsse, so die Ökonomen Jack Scannell und Jim Bosley an anderer Stelle unter dem vielsagenden Titel „When quality beats quantity“, heftigen ‚Gegenwind‘ aus anderer Richtung gegeben haben, wenn trotz aller „huge gains in input efficiency and quality“ die erwünschten Resultate ausgeblieben sind, sofern die genannten *gains* nicht ohnehin illusorisch waren (2016: 2). Womöglich, so die Annahme von Scannell u. a., betrafen die Maßnahmen zur Effizienzsteigerungen Tätigkeiten, denen dies insgesamt schadete bzw. nicht nutzte: „[I]t seems reasonable to wonder whether companies industrialized the wrong set of activities“ (2012: 194). Diese Hypothese bezieht sich vor allem auf das iterative Hochdurchsatz-*Screening* an einzelnen Targets, das voraussetzt, dass Substanzen über ihre spezifische Aktivität an einzelnen molekularen Zielpunkten wirken, nicht über komplexe Regelungskreisläufe innerhalb des Körpers. Ist die Kausalbeziehung zwischen Einzeltargets und Krankheitszuständen jedoch schwächer als angenommen, könne man nicht erwarten, dass Suchverfahren, die Verbindungen mit besonders hoher Affinität zu spezifischen Zielmolekülen herausfiltern, bei der Arzneimittelentwicklung allzu hilfreich seien, wie effizient auch immer der Filterungsvorgang ablaufe (vgl. ebd.: 195).

Mit der Frage, welcherlei Verbindungen überhaupt getestet werden und ob die üblichen *Screening*-Verfahren nicht die Chancen mancher Arten von Substanzen von vornherein einschränken, beschäftigen sich die AutorInnen nicht. Dabei drängt sich die Frage nach der Zusammensetzung der Bibliotheken von Pharmafirmen auf, wenn wie im folgenden Zitat geklagt wird: „Big Pharma chemical collections are generally aimed at size rather than designed for diversity or quality“ (Silver 2011: 95). Was ist mit Quali-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tät in diesem Kontext gemeint? Häufig werden als positive Merkmale Kriterien wie chemische Diversität, biologische Relevanz oder hohe Trefferwahrscheinlichkeiten hervorgehoben. So wird von einer *Screening*-Kampagne berichtet, in der Naturstoffe – mit nur 0,3 % – eine um mehr als zwei Größenordnungen höhere Trefferquote aufwiesen als durch kombinatorische Chemie synthetisierte Verbindungen, deren *hit rate* mit 0,001 % „abysmally low" war (Ramesha u. a. 2011: 1520). Dass bis heute ein hoher Anteil aller Neuzulassungen auf Naturstoffen und Derivaten beruht, obwohl Substanzbibliotheken meist deutlich mehr synthetische Verbindungen enthalten, mag eine Folge dieser unterschiedlichen *hit rates* sein. Doch worauf lässt sich die höhere Trefferwahrscheinlichkeit von Naturstoffen bzw. Derivaten zurückführen?

Oft wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit von *hits* in einem *Assay* u. a. mit der Diversität von Bibliotheken zu tun hat. Mehr verschiedenartige Substanzen verheißen mehr Treffer; deshalb gibt es stets Bedarf nach neuen oder bisher nicht in einer Sammlung vorhandenen Verbindungen. Doch chemische Diversität impliziert mehr als lediglich eine hohe Anzahl neuer Substanzen in einer Bibliothek. Verbindungen können nicht nur neu im Sinne von ‚bislang in exakt dieser Form unbekannt' sein – manche weisen darüber hinaus völlig andersartige molekulare Grundstrukturen auf, die weiteren Entwicklungen als Ausgangspunkt dienen. Als eine Ursache der Produktivitätskrise der Pharmaindustrie gilt nicht umsonst, dass die Anzahl der *scaffolds* – wortwörtlich der Grundgerüste – von Arzneimitteln überraschend niedrig ist. Viele Wirkstoffe enthalten ähnliche grundlegende Strukturmerkmale und unterscheiden sich nur in Fragmenten bzw. Molekülgruppen:

> If you ask pharmacists how many drugs there are, they'll probably guess about 10,000. There are actually well over 10,000 listed in the FDA's 1,000 plus page „orange book," which is the official source of available medicines. If you ask how many chemically fully different drug molecules there are, the most popular guess is usually around 2,000. If you examine it closely, however, there are only 433 distinct chemical entities on the market in 2002. Most of the remaining 1,500 drugs sold are different combinations of the 433 basic molecules. […] Examining the chemistry even more closely, we see that these 433 entities are derived from very few basic structures, or so-called chemical scaffolds upon which classical pharmacology works. After 120 years of conscious, and perhaps cautious, medicinal chemistry and pharmacology, we have come up with very few new chemical scaffolds to interact with the biological targets. Most chemists and

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> pharmacologists find these data pretty shocking (Bartfai und Lees 2006: 14f.).

Viele weit verbreitete *scaffolds* wurden bereits vor Jahrzehnten beschrieben, teils zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Die meisten dieser – nach und nach synthesechemisch stark überformten – Grundstrukturen wurden erstmals in Substanzen entdeckt, die aus Biomaterialien isoliert worden waren (vgl. ebd.: 103). Demnach ist es keine Übertreibung, zu behaupten: „[N]early all the major areas of pharmacology, from cardiovascular to anti-depressants, trace their origins back to natural products" (Brewer 2000: 59). Die Mehrheit aller Verbindungen in Firmenbibliotheken gehört somit Substanzklassen an, deren Grundgerüste auf Naturstoffe zurückgehen, selbst dann, wenn es sich nicht um direkt abgeleitete Derivate handelt.

Zudem verdeutlicht die beschränkte Anzahl an molekularen Grundgerüsten, dass es alles andere als einfach ist, geeignete neue *scaffolds* zu finden. Die Mehrzahl aller molekularen Grundgerüste ist keineswegs völlig neuartig; dies gilt auch dann, wenn eine Substanz neu ist. Die kombinatorische Chemie wiederum variiert bekannte Grundmotive mithilfe einer Vielzahl an Reagenzien; sie ist *per definitionem* nicht darauf ausgerichtet, radikal Neues zu entdecken. Kombinatorische Syntheseverfahren erlauben, unzählige Varianten von Wirkstoffen, die an bekannten Targets aktiv sind, herzustellen. Die Anzahl und Diversität an Grundstrukturen lassen sich dadurch nicht steigern. Auf die Zusammensetzung von Substanzbibliotheken hat dies folgende Auswirkungen:

> The molecules that interact with these targets rely on a relatively small number of molecular scaffolds, which unsurprisingly form the basis of most major compound collections. Although such collections have been augmented by efforts from combinatorial chemistry, targeted libraries, privileged scaffolds, co-factor and secondary structure mimetics, and so on, it is clear that historical screening sets are not particularly diverse and have not provided the increase in hits that was anticipated (Barker u. a. 2013: 299).

Auf brauchbare neue Grundstrukturen stößt man nur im Ausnahmefall. Naturstoffe tragen dazu bei, die Wahrscheinlichkeit ein wenig zu erhöhen. Allgemeiner gesprochen: Sie helfen, die Vielfalt der Grundstrukturen und Einzelsubstanzen in Sammlungen zu steigern. Häufig wird darin sogar ihre Hauptrolle für die Wirkstoffentdeckung gesehen. Sichtbar wird dies *ex negativo*, wenn die mangelhaft chemische Diversität vieler Bibliotheken, die mithilfe kombinatorischer Verfahren synthetisiert wurden, beklagt wird (vgl. ebd.: 300). Gegenüber den eher einfach strukturierten Verbin-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dungen, die auf diesem Wege typischerweise hergestellt werden, werden Naturstoffe angepriesen als „a potentially infinite source of chemical diversity unmatched by any synthetic chemical collection or combinatorial chemistry approach" (Strohl 2000: 40).

Was ist hier mit chemischer Diversität gemeint? Meist wird auf die Anzahl strukturell komplexer Einzelverbindungen und verschiedenartiger *scaffolds* innerhalb einer Sammlung Bezug genommen. Komplexität und Diversität hängen somit zusammen; Bibliotheken mit einem hohen Anteil komplexer Verbindungen sind tendenziell diverser als solche mit einem niedrigen Anteil. Chemische Diversität ist daher nicht gleichbedeutend mit der bloßen Zahl verschiedener Substanzen. Zugleich ist Diversität stets ein Merkmal einer *Menge* von Einzelobjekten. Eine Substanz allein ist nie diverser als eine andere, selbst dann nicht, wenn sie strukturell komplexer ist. Für die Diversität einer Menge von Gegenständen ist deren Anzahl ebenso relevant wie die Eigenschaften der Einzelobjekte und deren Anteil innerhalb der Gesamtmenge; streng genommen unterläuft der Begriff der Diversität so die Unterscheidung zwischen Qualität und Quantität. Bei der Einrichtung und Weiterentwicklung von Substanzbibliotheken lassen sich manchen Quellen zufolge dennoch gegensätzliche Schwerpunktsetzungen ausmachen – einerseits auf Qualität, andererseits auf Quantität (vgl. Piggott und Karuso 2004). Wenn im Vordergrund steht, eine Bibliothek qualitativ zu diversifizieren, sind Substanzen mit möglichst divergenten Strukturen gefragt, darunter auch komplex aufgebaute Naturstoffe, denn Komplexität schließt Homogenität und wiederholtes Auftreten allzu ähnlicher Strukturen beinahe *per definitionem* aus. Wenn hingegen die Größe einer Sammlung Priorität hat, sind synthesechemische und kombinatorische Ansätze im Vorteil.

Worin werden die Besonderheiten strukturell komplexer Naturstoffe gesehen und worauf werden sie zurückgeführt? Häufig wird angenommen, dass die Chemodiversität, die über Naturstoffe zu erschließen ist, auf anderem Wege nicht zugänglich ist: „Nature makes available a panoply of compounds with structures often too complicated to be readily envisaged" (Baell 2016: 624). Ohne natürliche Vorbilder wäre die Arzneimittelforschung mutmaßlich nie auf die Molekülstrukturen einiger Wirkstoffe gekommen. Der fiktive Nullpunkt einer pharmazeutischen Forschung *ex nihilo*, ohne jegliche Nutzung der Bestandteile von Biomaterialien, muss Sache der Spekulation bleiben, doch die meisten Einschätzungen – ob in Fachartikeln oder den Interviews, die ich geführt habe – stimmen in dieser Hinsicht überein. Ein Paradebeispiel liefert einmal mehr Taxol; der renommierte Naturstoffchemiker David Kingston wird so mit der folgenden

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Aussage zitiert: „No chemist could ever dream up the chemistry of Taxol“ (Karasov 2001: A587). Der Leiter des Forschungsbereichs des Unternehmens teilte diese Ansicht: Auf Taxol wäre man auf anderem Wege gewiss nicht gekommen; die Grundstrukturen manch anderer Naturstoffe seien aber nicht so komplex und „exotisch“ wie die von Taxol. Im Nachhinein sei immer schwer zu sagen, was ohne Naturstoffe als Inspiration der Forschung möglich gewesen wäre, vermutlich wäre man „eher nicht“ auf entsprechende Strukturen gekommen; außer Zweifel stehe nur: „Es ist halt so, dass es so entdeckt wurde“ (X1, 22.1.2013, P203). Vielleicht ist der letztgenannte Aspekt entscheidend: Wenn selbst vergleichsweise einfach aufgebaute Wirkstoffe durch Rückgriff auf natürliche Vorbilder entdeckt wurden, mag dies aussagekräftiger sein als einzelne Beispiele hochkomplexer Verbindungen, aus denen erfolgreiche Arzneimittel entwickelt wurden. Einschätzungen dazu, wie originell Strukturen sind und ob Naturstoffe für ihre Entdeckung unverzichtbar waren, beruhen zudem teils auf kaum objektivierbaren Vorlieben. So bekannte der eben genannte Mitarbeiter lachend: „Ich finde, die synthetischen Verbindungen sehen auch alle gleich aus“ (X1, 2.2.2012, P37). Unmittelbar darauf schränkte er seine Aussage indes ein:

> X1: [O]bjektiv betrachtet ist es natürlich nicht so! […] [S]o unkreativ sind Synthetiker auch nicht! Also die machen auch schon Substanzen, die sie bisher noch nicht gemacht haben, und da sind auch welche dabei, die völlig anders aussehen, obwohl ich natürlich auch eher ein Faible für Naturstoffe habe (ebd.).

Andere typische Merkmale von Naturstoffen, an denen sich ihre Komplexität zeigt, lassen sich eindeutig festhalten. Vor allem ihre Chiralität – ihr dreidimensionaler Aufbau um Stereozentren ohne Drehspiegelachse – unterscheide viele Naturstoffe von meist „eher flachen“ synthetischen Substanzen, wie der Geschäftsführer in einem veröffentlichten Interview hervorhebt (X8, 2014, P561). Naturstoffe bieten einem Übersichtsartikel zufolge daher Auswege aus dem synthetischen ‚Flachland‘:

> The scaffolds of natural products allow the generation of libraries that escape „flat land“ and retain the highly relevant three-dimensional aspects that are characteristic of natural products. Such three-dimensional attributes of unique natural scaffolds take the generation of chemical libraries into new territory (Harvey u. a. 2015: 125).

Diese strukturellen Eigenschaften werden darauf zurückgeführt, dass Naturstoffe in den Organismen, die sie produzieren, mit Zielmolekülen inter-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

agieren, die ebenso dreidimensional und chiral aufgebaut sind; dies gilt auch für die Enzyme, mithilfe derer sie biosynthetisiert, d. h. im Inneren von Lebewesen hergestellt, werden (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 273). Auf diese Weise gelinge es der Natur, wie es in dem Artikel heißt, aus „a limited palette of building blocks at its disposal" chemische Diversität zu generieren: „[B]y branching out common intermediates into diverse scaffolds" (ebd.). Im Gegensatz hierzu erlaube sich die Chemie den Luxus, Diversität zu erzeugen, indem eine begrenzte Anzahl an Reaktionen mit verschiedenen Reagenzien wieder und wieder durchgeführt werde (vgl. ebd.). Angesichts dessen sind nicht nur einzelne Naturstoffe tendenziell komplexer aufgebaut. Von Enzymen hervorgebrachte Verbindungen weisen zudem eine größere Vielfalt an *scaffolds* auf und divergieren untereinander stärker als synthetische Substanzen. Der Biologe Richard Firn geht ebenso von der Prämisse einer „fundamental difference in the methods used to make the chemicals" aus, doch wertet er den vermeintlichen Luxus, über zahlreiche Reagenzien zu verfügen, anders (2003: 211). Sofern es um chemische Komplexität gehe, seien Menschen Enzymen hoffnungslos unterlegen:

> Humans […] have tended to make huge numbers of chemicals that are relatively simple in structure. Most of the chemical diversity that has been made by humans […] comes from making small alterations or additions to fairly simple chemical structures. Humans have only a limited number of chemical tricks (reacting chemical X with chemical Y). The ingenuity of the successful chemist is to combine the right tricks, in the right order, to generate the desired chemical from an available simple starting material. However, as the molecule built by the chemist becomes more complex, it becomes harder to find reagents that are sufficiently selective to bring about only the desired change (ebd.).

Enzyme hingegen seien in der Lage, direkt in Moleküle einzugreifen, auch in ihren dreidimensionalen Aufbau: „[O]rganisms use enzymes instead of chemical reagents to bring about chemical transformations. The crucial advantage of using enzymes in biosynthetic sequences is that enzymes can bring about specific structural changes to very specific sites in a complex molecule" (ebd.). Gerade deshalb bewertet Firn freilich die Erfolgsaussichten der Forschung an Naturstoffen skeptisch: Aus der Leichtigkeit, mit der Lebewesen durch Enzyme unterschiedlichste Verbindungen hervorbringen, resultieren Nachteile für deren weitere Nutzung. Mit den Methoden der organischen Chemie seien Naturstoffe aufgrund ihrer Komplexität

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mitunter nur mit größter Mühe herzustellen: „Thus, bioprospecting in plants or microbes tends to give lead chemicals that have been made using methodologies that are not easily duplicated by humans“ (ebd.: 212). Die strukturelle Komplexität von Naturstoffen macht chemische Diversität verfügbar, die ohne sie nicht generiert werden kann – „a diversity overwhelmingly greater than is possible in any HTS library of vendor-supplied synthetics“ (Baell 2016: 624) – und ist zugleich ein Hindernis für die weitere Bearbeitung.

Bei aller Aufmerksamkeit für Molekülstrukturen sollte man Folgendes nicht übersehen: In der Arzneimittelforschung geht es um die Wirkungen von Substanzen. Strukturen sind Mittel zum Zweck – nicht mehr und nicht weniger. Strukturelle Diversität verheißt eine größere Bandbreite an Eigenschaften und Wirkungen. Wichtiger als chemische Diversität *per se* ist aber die biologische Relevanz der Diversität, die in einer Substanzbibliothek repräsentiert ist. Es ist kein Zufall, dass dieses Stichwort oft fällt, wenn über die kombinatorische Chemie der 1990-er Jahre geklagt wird; neben der geringen Diversität der auf diese Weise synthetisierten Sammlungen sei auch ihre biologische Relevanz mangelhaft gewesen. Was mit biologischer Relevanz gemeint ist, wird klar, wenn man in demselben Zusammenhang gebrauchte Begriffe wie „bioactive chemical space“ oder „biologically useful space“ betrachtet (Barker u. a. 2013: 298; Triggle 2009: 217). Als chemischer Raum wird die Gesamtheit aller möglichen Moleküle bezeichnet: „The multidimensional space occupied by all chemical compounds“ (Harvey u. a. 2015: 111). Teils bezieht sich diese Definition auf sämtliche Verbindungen, die bislang hergestellt oder entdeckt worden sind, meist aber auf alle, die überhaupt existieren können oder zumindest denkbar sind. Räumliche Ausdrücke dienen häufig dazu, Spielräume und Beschränkungen im Umgang mit großen Mengen an Molekülen zu beschreiben; dies zeigen Aussagen, in denen u. a. von neuen Territorien, zu erstellenden Kartierungen oder der Weite des chemischen Raums die Rede ist. Mitunter wird von einer metaphorischen Verwendung des Raumbegriffs ausgegangen, z. B. bei Scholz (vgl. 2003: 202). Doch lassen die Ausführungen, mit denen Scholz erläutert, wie auf der Suche nach Wirkstoffen Räume aufgespannt und durchmessen werden, eine andere Deutung zu, die über einen metaphorischen Zugang hinausgeht:

> The dimensions of molecular space represent characteristics, such as size, atomic composition, and valence, that give any compound its therapeutic properties. For any target, active compounds that match the target’s molecular characteristics occupy only a small region of this molecular space. For example, many molecules within the molecular

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> space may have the appropriate size or shape yet may not be able to interact with the disease-related target (ebd.: 203).

Der chemische Raum kann demnach als mehrdimensionales und variables relationales Gefüge verstanden werden, nicht als Raum mit dauerhaft fixen Koordinaten:

> It is not a Newtonian space, governed by particular coordinate axes which exist independently of the entities which exist within the space. Rather, chemical space is a relational space, the coordinates of which are governed by the particular medical chemical process under investigation. Two different molecules which exist in close proximity to each other in relation to one specific process, for example, may be distant from each other when viewed in relation to a different process (Barry 2005: 62).

Die biologische Relevanz einer Menge an Verbindungen wird somit durch Beziehungen zwischen Aktivitäten an spezifischen Targets und molekularen Charakteristika von Substanzen geprägt. Je nachdem, welche Effekte ausgelöst werden sollen, geht es um einen bestimmten therapeutisch relevanten biologischen Raum. Das Ziel der Wirkstoffentdeckung ist es, Zusammenhänge zwischen dem biologischen Raum, auf den sich das Interesse richtet, und dem verfügbaren chemischen Raum zu erkunden sowie nach Möglichkeit zu beeinflussen: „Uniting synthetically accessible chemical space with disease-relevant biological space is at the heart of all drug discovery efforts, and experience shows that this challenge is a significant one“ (Barker u. a. 2013: 298).

Weshalb wird darin eine dermaßen große Hürde gesehen? Ein Artikel benennt die Herausforderung, in der Weite des chemischen Raumes geeignete bioaktive Moleküle zu finden, gar wie folgt: „The chemist as astronaut: Searching for biologically useful space in the chemical universe“ (Triggle 2009). Die Rede vom chemischen Universum gilt es mithin ernst zu nehmen. Um dessen Größe zu umreißen, wird nicht an Superlativen gespart; eine unter vielen ähnlichen Aussagen lautet: „Chemical space may, in fact, be enormously larger than that already estimated for our universe“ (Triggle 2009: 217). Die Ausmaße des chemischen Raums werden in der chemischen Informatik untersucht; sie sind nur durch virtuelle Modellierung nachzuvollziehen, nicht durch die synthetische Herstellung von Verbindungen. In einem weithin beachteten Artikel berechnete z. B. eine Forschungsgruppe die Anzahl aller möglichen Moleküle, die aus bis zu 17 Atomen bestehen und „chemically meaningful“ sind (Ruddigkeit u. a. 2012: 2864). Hierfür wurden diverse Filter angewandt, um u. a. solche Ver-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bindungen auszusortieren, die aufgrund ihrer Strukturen erwarten ließen, dass sie instabil sind oder kaum synthetisiert werden können, einschließlich bereits bekannter Substanzen mit verschiedenen unerwünschten Merkmalen (vgl. ebd.: 2865f.). Mit anderen Worten: Alle errechneten Moleküle sollten als mögliche Wirkstoffe plausibel und potenziell synthetisierbar sein. Der virtuell erschlossene Raum als relationales Gefüge wurde also durch weit gefasste Kriterien umgrenzt: Chemische Plausibilität genügte. Nicht umsonst bezeichnen die AutorInnen ihre Datenbank als „Chemical Universe Database GDB-17". Insgesamt enthält ihre Datenbank 166,4 Milliarden Moleküle – im Vergleich dazu erscheint die Zahl aller synthetisierten Verbindungen, die im *Chemical Abstracts Service* verzeichnet sind, mit etwa 60 Millionen lächerlich gering. Dasselbe gilt für die über 100 Millionen verschiedenen Moleküle, die in Substanzbibliotheken weltweit vermutet werden (vgl. ebd.: 2864). Die Schlussfolgerung der AutorInnen klingt untertrieben: „As to the size of GDB-17, working with 166.4 billion structures is challenging and currently not applicable to advanced virtual screening methods such as shape-based analyses or docking, which are computationally relatively intensive" (ebd.: 2872). Die Ausmaße des chemischen Raumes überschreiten die Rechenkapazitäten, die für virtuelles *Screening* zur Verfügung stehen, derzeit bei Weitem, ganz zu schweigen von den Testkapazitäten *in vitro* und *in vivo*.

Allerdings sind die Kriterien, die für die Erstellung dieser Datenbank angewandt wurden, im Vergleich zu existierenden Sammlungen sogar sehr restriktiv. Schon die Beschränkung auf nur 17 Atome reduziert die Anzahl möglicher Moleküle stark und lässt zahlreiche Verbindungen mit einer für Wirkstoffe völlig typischen Masse um die 500 Dalton (abgekürzt Da) außen vor. Die übrigen Filter sortieren ebenso Substanzen aus, die in Bibliotheken durchaus zu finden sind. Dies unterstreicht der Medizinalchemiker Derek Lowe in einem Kommentar zu dem genannten Artikel auf einem Chemie-Portal. In Anspielung auf Douglas Adams' *The hitchhiker's guide to the galaxy* betont er unter der Überschrift „Chemical space is big. Really big", dass die Anzahl plausibler Verbindungen geeigneter Größe noch viel höher liege. Um all diese Substanzen zu synthetisieren, reiche die Masse des gesamten Universums nicht aus:

> What about larger compounds? The best guess for the number of plausible compounds up to molecular weight 500, letting many of those functional groups back in, is around 10^{60}. That is a number that the human mind is not well equipped to handle. That collection, assembled into compound vials at, say, 10mg per vial, would exceed the amount of ordinary matter in the entire universe. Actually, it might ex-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ceed the amount of ordinary matter in roughly 10,000 universes – depending on how big those vials are. I am leaving out such trivial details as the weight of the associated rack storage systems, the influences of dark matter and dark energy, and the likelihood of the compound collection itself undergoing gravitational collapse to form a black hole (Lowe 2014).

Das Pathos in Lowes anschließender Frage ist verständlich: „So against these terrifying numbers, what do we have to offer? Every compound collection that has ever been made by man is trivial against that background" (ebd.). Zahlen zur typischen Größe von Bibliotheken bestätigen diese Einschätzung: „[A] typical corporate screening collection for HTS contains around 10^6 chemical entities and perhaps 10^3 chemotypes" (Scannell u. a. 2012: 196). Angesichts dessen bleibt nur zu folgern: „[R]eal-world compound libraries for HTS cover infinitesimally small and somewhat redundant regions of chemical space, which is vast" (ebd.). Das Pendant zur Metapher von Chemikern als Astronauten, die auf der Suche nach biologischer Relevanz rastlos umherirren, bilden Arzneistoffe, die weit über den dünn bevölkerten chemischen Raum verstreut sind: „[D]rugs as well as drug-like compounds are distributed extremely sparsely through chemical space" (Muegge 2003: 303). In Anbetracht dessen ist es aussichtslos, darauf zu hoffen, allein durch das quantitative Wachstum von Sammlungen deren biologische Relevanz sicherstellen zu können: Die Vielfalt an chemischen Verbindungen ist durch mehr Substanzen und beschleunigte Testverfahren nicht auszureizen. Bibliotheken großer Firmen umfassen Millionen verschiedener Verbindungen – eine Größenordnung, die erhebliche Ausgaben und Mühen voraussetzt und im Vergleich zur Gesamtmenge möglicher Moleküle dennoch beinahe niedlich wirkt. Ein Professor für organische Chemie und chemische Biologie, mit dem ich über die synthetische Herstellung und Modifizierung von Naturstoffen gesprochen hatte, bestätigte dies und ergänzte, was seiner Meinung nach entscheidend sei: „Die Frage ist diesbezüglich ja, ob die Unzahl an Verbindungen wirklich den ‚richtigen' chemischen Raum abdeckt" (X14, 2.12.2014, P562).

Doch wie kann man den richtigen, d. h. biologisch relevanten chemischen Raum finden und mit Molekülen besiedeln, um einen in der Literatur oft benutzten Ausdruck zu verwenden? Ein grundlegendes Hindernis besteht darin, dass der biologische und der chemische Raum nicht deckungsgleich sind. Der unvorstellbar großen Zahl denkbarer Moleküle mit passender Größe stehen nur wenige Tausende menschlicher Gene gegenüber, die sicher mit der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten assoziiert sind (vgl. Barker u. a. 2013: 298). Kurz gesagt: „Chemical space is

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

vast. […] By contrast, biological space is understood to be relatively modest“ (ebd.). Das zeigt sich ebenso an der Zahl bekannter therapeutischer Angriffspunkte: Alle zugelassenen niedermolekularen Wirkstoffe interagieren mit insgesamt nur knapp über 200 Protein-Targets, von denen etwa die Hälfte einer von vier Proteinklassen angehört (vgl. ebd.: 299). Unter Berücksichtigung aller Arten von Targets ermittelt eine andere Studie 324 molekulare Zielstrukturen (vgl. Overington u. a. 2006). Hinsichtlich der exakten Zahlen besteht keine Einigkeit, auch deshalb, weil sich nur vage definieren lässt, was ein Target ausmacht, was also überhaupt zu zählen ist (vgl. Imming u. a. 2007: 821). Als grober Konsens wird für sämtliche bislang bekannten Targets eine Zahl im dreistelligen Bereich vorgeschlagen, während die Zahl aller potenziellen Zielpunkte eine Größenordnung höher liegen könnte (vgl. ebd.). Die genauen Ausmaße des „druggable genome“ – der Gene und anderweitigen molekularen Zielpunkte, die mit Krankheitszuständen zusammenhängen und an die Wirkstoffe mit ausreichender Affinität binden – mögen umstritten sein (vgl. Triggle 2009: 219); fest steht aber: „We can be reasonably sure that present-day drug therapy is indeed based on a very small number of molecular drug targets“ (Drews 2006: 975). Der biologische ist im Vergleich zum chemischen Raum winzig.

Lebewesen wird bezüglich der Substanzen, die sie produzieren, insofern eine besondere Sparsamkeit zugeschrieben. Der Pharmazeut David Triggle spricht z. B. von „Nature’s parsimony in the exploitation of available chemical space for biological ends“ (2009: 219). Zur Begründung verweist er darauf, dass die makromolekularen Bestandteile aller Zellen aus einer überschaubaren Anzahl an Einzelmolekülen aufgebaut sind. Dies setze voraus, so Triggle, dass ähnlich aufgebaute Verbindungen divergierende biologische Funktionen erfüllen können; als Beispiel nennt er den genetischen Code als eng begrenzten chemischen Raum, der einen überraschend weiten biologisch nützlichen Raum abdecke (vgl. ebd.). Der chemische Raum ist somit nicht nur größer als der biologische, sondern auch anders strukturiert. Es ist nicht zu erwarten, dass einzelne Wirkstoffe und therapeutisch relevante Aktivitäten an Targets einander stets passgenau entsprechen.[20]

20 Angesichts dessen ist strittig, ob der oft postulierte Mangel an neuen Targets eine relevante Ursache für die gesunkene Produktivität der Pharmaforschung ist. Scannell u. a. weisen dies zurück. Wenn, wie sie betonen, viele Wirkstoffe mit mehreren Proteinen auf einmal interagieren, nicht nur mit je einem einzigen Target, sei die begrenzte Zahl molekularer Zielpunkte kein Grund zur Sorge (vgl.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Daraus folgt, dass es schwerfällt, den chemischen Raum auf einzelne verstreut liegende Abschnitte therapeutischer Relevanz einzuengen. Bisher seien lediglich Fragmente des gesamten chemischen Raumes erforscht, eine umfassende Kartierung biologisch relevanter Teilgebiete stehe noch aus (vgl. ebd.: 218). Eine offene Frage ist ferner, ob der synthesechemisch zugängliche Raum sich komplett mit den Regionen biologischer Relevanz überlagert (vgl. Barker u. a. 2013: 298). Wenn der chemische Raum deutlich größer ist, als in der Wirkstoffentdeckung jemals erkundet werden kann (vgl. Triggle 2009: 217) und die Grenzen des biologischen Raumes weit überschreitet – was bleibt dann übrig?

Die Lösungsansätze, die in der Literatur diskutiert werden, nehmen verschiedene Aspekte der geschilderten Problemlage in den Blick, die sich keineswegs ausschließen. Eine naheliegende Möglichkeit besteht darin, den biologischen Raum zu vergrößern oder besser zu vermessen, d. h. mehr aussagekräftige Targets zu identifizieren, die eng mit spezifischen Krankheitszuständen in Verbindung stehen. Hierdurch steigen die Chancen, den biologischen Raum mit Molekülen zu besiedeln, auch dann, wenn hauptsächlich schon bekannte Substanzen genutzt werden und sich an den Testverfahren wenig ändert. Verstärkt auf phänotypisches *Screening* in ganzen Zellen oder gar *in vivo* zu setzen, würde demgegenüber größere Umstellungen erfordern, ginge damit doch eine partielle Abkehr von Target-basierten Hochdurchsatztests einher (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Im Sinne der Systembiologie wird zudem angeregt, Einzeltargets als Teil funktioneller Netzwerke zu betrachten, um die Zusammenhänge zwischen molekularen Angriffspunkten und Krankheiten besser verstehen zu können. Langfristig mag es so gelingen, neue „high throughput, high content cell-based screening paradigms“ zu entwickeln (ebd.). Noch weiter gehen Ansätze der *network pharmacology*, in deren Rahmen nach Wirkstoffen gesucht wird, die mit *multiple targets*, also mehreren Bestandteilen von Lebewesen auf einmal interagieren, nicht nur mit einzelnen Targets (vgl. ebd.: 302).

Von einer anderen Seite wird das Problem angegangen, wenn stattdessen versucht wird, die chemische Diversität und die biologische Relevanz

---

2012: 193). Die Fokussierung auf *single targets* könne sogar ein Teil des Problems, nicht der Lösung sein (vgl. ebd.: 195). Falls dies zutrifft und tatsächlich „‚magic shotguns' rather than ‚magic bullets'“ (ebd.: 193) gefragt sind, müsste die Forschung auf *target promiscuity* fokussieren, wie Triggle fordert (vgl. 2009: 222). ‚Promiskuitive' statt ‚monogame' Wirkstoffe zu entwickeln, sei aber eine Herausforderung, bei der man bisher auf Zufallstreffer angewiesen sei (vgl. ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

synthetischer Bibliotheken zu erhöhen. In diesem Fall geht es nicht darum, den verfügbaren chemischen Raum in quantitativer Hinsicht zu erweitern; das Ziel ist, den Anteil bioaktiver Verbindungen und verschiedenartiger Grundstrukturen in einer Sammlung zu steigern. Als Inspiration dienen solchen Verfahren, die als *diversity-oriented synthesis* oder *biology-oriented synthesis* bekannt sind, oft Naturstoffe (vgl. Barker u. a. 2013: 300; Cordier u. a. 2008). Dem liegt die Annahme zugrunde, dass aus Biomaterialien gewonnene Substanzen und davon abgeleitete Derivate aufgrund ihrer oft ungewöhnlichen Strukturen prädestiniert sind, den zugänglichen chemischen Raum zu diversifizieren:

> Natural products occupy different chemical space that is sometimes difficult to access compared with synthetic compounds. Not only do the natural product databases contain many more scaffolds but an important proportion of ring systems are not found at all in other drug databases (Lam 2007: 284).

Dies kann insbesondere für Targets in wenig erforschten Bereichen des chemischen Raums hilfreich sein, für die synthetische Bibliotheken bislang kaum geeignete Ansatzpunkte geliefert haben (vgl. Barker u. a. 2013: 299). Darüber hinaus wird unabhängig von den Targets, um die es jeweils geht, häufig geklagt, dass in den Sammlungen von Pharmafirmen eine überschaubare Zahl an *structural motifs* vorherrsche (vgl. Triggle 2009: 218). Die Zusammensetzung heutiger Substanzbibliotheken ist schließlich historisch bedingt: Sie ist eine Folge der Targets, die in den vergangenen Jahrzehnten im Vordergrund standen, und der chemischen Reaktionen, die möglich waren (vgl. Barker u. a. 2013: 303). Bezeichnenderweise trifft dies sogar dann zu, wenn man Sammlungen verschiedener Firmen miteinander vergleicht, wie sich im Anschluss an Fusionen regelmäßig gezeigt hat:

> [M]ergers have revealed that different companies' compound libraries often substantially overlap. This is not surprising: companies generated their libraries in similar ways, as they used clustered sets of molecules from similar historical campaigns; there is a limited set of commercially available reagents; and a relatively small number of reactions are amenable to high-throughput automated synthesis (Scannell u. a. 2012: 196).

Zu einem Problem wird die geringe strukturelle Diversität von Substanzbibliotheken angesichts der Produktivitätskrise der Pharmaindustrie. Die Befürchtung ist, dass die verfügbare Vielfalt an Verbindungen kommen-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den pharmakologischen Herausforderungen nicht gewachsen sein könnte: „[T]here is a real risk that currently accessible chemical space might not address the areas of biological space the industry needs to focus on“ (Barker u. a. 2013: 303). Die gegenwärtigen Schwierigkeiten, den zugänglichen chemischen Raum mit relevanten Regionen biologischer Relevanz in Deckung zu bringen, werden in eine Zukunft projiziert, in der dies noch mühsamer zu werden droht.

Den Hintergrund dieser düsteren Prognose bildet folgende Situation: Es ist kaum möglich, die biologische Relevanz oder gar die Qualität einer Bibliothek zu formalisieren oder zu berechnen;[21] daher werden indirekte Kriterien wie die strukturelle Diversität bemüht. Eine andere Möglichkeit ist, deskriptiv vorzugehen und physikochemische oder strukturelle Merkmale zugelassener Wirkstoffe als Vergleichsmaßstab zu nutzen. Derartige Gegenüberstellungen können zu Schlüssen wie dem folgenden kommen: „Natural products interrogate a different, wider and more drug-like chemical space than do synthetic derivatives“ (Harvey u. a. 2015: 113). Mit größerer Wahrscheinlichkeit *drug-like* zu sein, also bekannten Arzneien zu ähneln, ist also ein Vorzug von Naturstoffen. Dies bestätigen Studien, die Durchschnittswerte von Naturstoffen und synthetischen Verbindungen mit denjenigen zugelassener Wirkstoffe vergleichen; weshalb aus typischen strukturellen Eigenheiten von Naturstoffen offenbar eine erhöhte *drug-li-*

21 Die mathematische Informationstheorie Claude Shannons ist dafür bestenfalls bedingt geeignet. Wenn das „Maß für Information von Wiener und Shannon [...] ein rein stochastisches Phänomen [ist], das die statistische Seltenheit von Signalen betrifft“, und „Information in der mathematischen Kommunikationstheorie vollständig von Inhalt und Gegenstand abgetrennt zu verstehen“ ist (Kay 2001: 44), lässt sich der Informationsgehalt von Molekülstrukturen als solcher kaum von demjenigen biologisch relevanter Strukturen, d. h. von Molekülen *besonderer Qualität*, abgrenzen. Die statistische Seltenheit kann in beiden Fällen übereinstimmen, unabhängig von Eigenschaften oder Wirkungen. Ein Beispiel, das Shannons Zeitgenosse Warren Weaver bemühte, kann als Analogie dienen: Ein Sonett Shakespeares und eine Zufallsreihe von Buchstaben können in informationstheoretischer Sichtweise gleichwertig sein, denn die semantische Seite der Kommunikation sei irrelevant für ihren Informationsgehalt (vgl. ebd.) – „[w]as diese Signale bezeichnen oder bedeuten, oder worin ihr Wert oder ihre Wahrheit bestehen, läßt sich der Kommunikationstheorie nicht entnehmen“ (ebd.). Übertragen auf die Wirkstoffentdeckung: Angesichts der Rede von ungewöhnlichen Strukturen mag es naheliegen, mit Begriffen statistischer Seltenheit zu operieren; doch geht es um besondere Charakteristika – andersartige Grundgerüste, komplexe Molekülstrukturen oder interessante Fragmente – und nicht um Seltenheit *per se*. Nicht jede neue Struktur ist brauchbar, so ungewöhnlich sie auch ist; negative Entropie allein genügt nicht, um biologische Relevanz sicherzustellen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

keness resultiert, wird darin nicht erläutert (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 272f.). Die Ähnlichkeit von Substanzen zu Arzneistoffen ist indes ebenso ein behelfsmäßiges Charakteristikum, das nur indirekte Aussagen über deren biologische Relevanz zulässt. Dasselbe gilt für Bemühungen, aufgrund der *drug-likeness* von Naturstoffen Merkmale zu definieren, um die *Natural Product-likeness* synthetischer *libraries* berechnen zu können. Eine solche Skala hat z. B. Novartis entwickelt und in einem Artikel vorgestellt (vgl. Ertl u. a. 2008). Dies mag helfen, bei der Gestaltung synthetischer *libraries* Prioritäten zu setzen, die auf formalisierbaren Attributen beruhen und indirekt mit der biologischen Relevanz von Verbindungen zu tun haben; auf diese Funktion verweist der angesprochene Artikel schon im Titel („Natural Product-likeness Score and Its Application for Prioritization of Compound Libraries").

Die Tatsache, dass *Natural Product-likeness Scores* für synthetische Bibliotheken ermittelt werden, legt nahe, dass Naturstoffe einige Vorzüge bieten, die sie trotz aller oben geschilderten Hürden zu interessanten Ressourcen für die Forschung machen. Für spezialisierte Anbieter ist es daher ein wichtiges Anliegen zu betonen, dass es sich lohnt, isolierte Substanzen als Ausgangspunkt der Forschung zu nutzen. So unterstreicht der Geschäftsführer des Unternehmens in einem Fachartikel, dass die durchschnittlichen Erlöse pro Naturstoff höher lägen als die für jede einzelne synthetisierte Verbindung (vgl. X8, 2007, P343). Ob es möglich ist, aussagekräftige Schlüsse aus einem Vergleich der Einkünfte zu ziehen, die einerseits auf etwa 170.000 bislang beschriebene Naturstoffe und andererseits auf ca. 22 Millionen synthetische Substanzen zurückgehen, mag an dieser Stelle offenbleiben. Interessant sind vielmehr die Gründe, die er anführt: Entscheidend sei, dass sich der chemische Raum, den Inhaltsstoffe von Lebewesen eröffnen, und der biologische Raum, innerhalb dessen die menschliche Physiologie Reaktionen zeigt, in einem größeren Ausmaß überlagerten, als meist angenommen werde. Die Ursachen für das postulierte Potenzial von Naturstoffen verortet er somit auf molekularer Ebene. Dabei handelt es sich um das wichtigste Argument zugunsten von Naturstoffen. Über die deskriptive Feststellung hinaus, dass sie in Tests höhere *hit rates* zeigen, kann auf Differenzen verwiesen werden, die in molekularen Mechanismen begründet liegen und sich – ungeachtet aller weiteren Einschätzungen zu Vor- und Nachteilen – kaum bestreiten lassen.

Kurz gefasst lautet dieses Argument wie folgt: Naturstoffe sind *a priori* und *per definitionem* biologisch kompatibel und relevant (vgl. Baker u. a. 2000: 68). Zur Begründung dient, dass sie von Enzymen produziert werden und zwangsläufig an bestimmte biologische Zielmoleküle binden

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

können: „Natural products necessarily reside in biologically relevant chemical space, since they bind both their biosynthetic enzymes and their target macromolecules“ (Cordier u. a. 2008: 721). Dies hat zur Folge, dass sämtliche Naturstoffe *irgendeine* Bioaktivität zeigen. Darin besteht ein entscheidender Unterschied zu synthetischen Verbindungen, unter denen viele *keinerlei* Wirkung aufweisen, weil sie z. B. in Zellen gar nicht verstoffwechselt werden; Naturstoffe sind dagegen grundsätzlich in der Lage, zumindest an irgendwelche Biomoleküle zu binden. Allein dadurch wird ein Naturstoff nicht schon zu einem Wirkstoffkandidat. Bedenkt man jedoch, dass die Anzahl der Verbindungen, die selbst durch forcierte synthesechemische Bemühungen hergestellt werden können, im Vergleich zu den schwindelerregenden Ausmaßen des chemischen Raumes verschwindend gering bleibt, besteht ein möglicher Ausweg darin, auf Substanzen zu setzen, die *a priori* an irgendeinem Zielmolekül aktiv sind.

Zur Veranschaulichung sei auf eine Grafik in einem Artikel verwiesen, der sich mit der möglichen Wiederkehr der pharmazeutischen Naturstoffchemie beschäftigt (vgl. Harvey u. a. 2015: 115). In dem Diagramm sind Kreise und Quadrate zu sehen, deren Flächen die dargestellten Größenverhältnisse repräsentieren. Auf der einen Seite sind die bei synthetischen Substanzen nötigen Auswahlvorgänge abgebildet: Hier muss in mehreren Schritten ausgefiltert werden, um zu einem geeigneten Set für eine *Screening*-Kampagne zu gelangen: Von etwa 22 Millionen kommerziell angebotenen Verbindungen über knapp 16 Millionen *drug-like compounds* und ca. 6,7 Millionen *lead-like compounds*, d. h. Wirkstoffkandidaten mit niedrigerer Masse und geringerer Lipophilie, zu einer vorab nicht quantifizierbaren, tendenziell aber relativ kleinen Zahl biologisch relevanter Substanzen. Auf der anderen Seite sieht der Auswahlprozess bei Naturstoffen viel einfacher aus: Eine weithin genutzte Datenbank enthält etwa 160.000 Verbindungen, die allesamt biologisch relevant sind; etwa 80 % davon, also ca. 130.000, sind *drug-like*, weshalb ein einziger Filterungsschritt vor dem *Screening* genüge. Die Sammlungen einzelner Firmen enthalten niemals alle verfügbaren synthetischen Verbindungen bzw. Naturstoffe; proportional betrachtet ändert sich an dem divergierenden Ausmaß der erforderlichen Selektionsvorgänge aber nichts Grundsätzliches. Wenn Naturstoffe *per definitionem* biologisch relevant sind, fällt die Auswahl leichter und die Chancen auf Treffer steigen.

Oft wird dies damit begründet, dass Naturstoffe aus Lebewesen gewonnen werden, die, so die Annahme, auf irgendeine Weise davon profitieren, sie zu produzieren, sei es als Lockstoffe oder zur Abschreckung von Parasiten oder Fressfeinden. Kurzum: Sie seien in der Feuerprobe der Evolution

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

geschmiedet worden (vgl. Triggle 2009: 221). Prägnant formulierte dies ein früherer Mitarbeiter des Unternehmens:

> X5: Sekundärstoffe [d. h. Naturstoffe; Anm. KA] sind von der Natur gemacht worden, damit diese Substanzen irgendeinen Effekt haben. [...] [B]ei bestimmten Substanzen ist das ganz logisch, sagen wir mal, der Schwamm im Meer, der nicht weglaufen kann und sich mit Giftproduktion davor geschützt, gefressen zu werden, da ist das Ganze relativ einfach an der Stelle, da gibt's viele, viele Beispiele für. Also diese Substanzen sind von der Natur gemacht worden, um (..) Fressfeinde abzuwehren / äh, für Organismen, die kein echtes Immunsystem haben, um sich zu schützen vor Pilzen, vor Bakterien, und so weiter […]. Also die Chance ist relativ hoch, dass dieser Sekundärstoff eine biologische Funktion einnimmt, das ist klar, das ist eine der Arbeitshypothesen (X5, 3.8.2011, P7).

Während in dieser Aussage der Natur beinahe Absichten zugeschrieben werden, verweisen andere Quellen auf evolutionäre Mechanismen, die zu einer Art Wettrüsten zwischen verschiedenen Spezies geführt haben:

> [A] soil microbe making an antibiotic could have more exclusive access to resources for its growth if it could inhibit competing bacteria. Likewise, a plant making an insecticide could outperform its competitors if it was less susceptible to insect attack. The appealing concept of a ‚chemical arms race' between organisms became the dominant paradigm (Firn 2003: 210).

Implizit teleologisch sind beide Argumentationsweisen. Auch im Sinne eines evolutionären Wettrüstens ist die Funktionalität von Stoffwechselprodukten nur gewährleistet, wenn der phylogenetischen Entwicklung von Lebewesen chemisches Herumexperimentieren unterstellt wird und Adaptationsprozesse Selektionsvorteile mit sich bringen.

Eine unhintergehbare Voraussetzung für jegliche evolutionäre Entwicklung ist ein ausreichend langer zeitlicher Rahmen. Dieser wird oft als klarer Unterschied zur Chemie, wie sie von Menschen betrieben wird, bezeichnet – Natur und Wissenschaft arbeiten ähnlich, so wird angenommen, doch erstere habe nach Milliarden Jahren der Evolution des Lebens einen riesigen Vorsprung. Entsprechende Analogien finden sich in vielen Quellen; fast immer werden dabei die langen Zeitspannen betont, innerhalb derer sich evolutionäre Prozesse auswirken. Ein Chemieprofessor wird in einem populärwissenschaftlichen Überblick zur Vergangenheit und Zukunft der Naturstoffchemie wie folgt zitiert: „Nature has had more

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

than three billion years to create its library of chemicals" (Karasov 2001: A587). Im Vergleich dazu seien Menschen „late starters in the art of chemical synthesis" (Firn 2003: 211). Ähnlich drückt sich Vladimir Prelog aus, ein Nobelpreisträger, dessen persönlicher Rückblick auf seine Laufbahn unter dem Titel „Gedanken nach 118 Semestern Chemiestudium" ein emphatisches Bekenntnis zur Naturstoffchemie enthält:

> In der erschreckenden Mannigfaltigkeit der organischen Chemie sind die Naturstoffe eine feste Burg, zu der man immer wieder zurückkehren kann, wenn die Forschung droht, steril zu werden. Sie sind das Ergebnis einer drei Milliarden Jahre dauernden Entwicklung der lebendigen Welt und haben während einer langen Zeit die Auslese der Evolution überstanden. Ich bin überzeugt, daß sie immer eine Botschaft enthalten, und daß es unsere Aufgabe ist, diese zu entziffern (Prelog 1985: 264).

Diese Zitate mögen genügen, um zu zeigen, wie weit derartige Argumente verbreitet sind und welch große Plausibilität sie in der Chemie genießen. Knapp zusammengefasst lautet der Kerngedanke stets: Ihre evolutionäre Herkunft aus Organismen prädestiniere Naturstoffe dazu, auf andere Lebewesen ebenfalls – vorerst unspezifizierte – Wirkungen auszuüben. Die Konsequenzen für darauf beruhende Forschungsstrategien sind klar: Auf der Suche nach biologisch relevanten Verbindungen sei es ‚die sicherste Wette', sich zunächst unter denjenigen Substanzen umzusehen, an deren Produktion sich Lebewesen im Laufe ihrer Evolution angepasst hätten (vgl. Ramesha u. a. 2011: 1516). Was dies für die Auswahl geeigneter Biomaterialien impliziert, liegt hingegen nicht auf der Hand. Manche Quellen plädieren dafür, die ökologischen Bedingungen, unter denen Organismen in ihrem natürlichen Habitat leben, im Detail zu berücksichtigen (vgl. z. B. Ramesha u. a. 2011), während das Unternehmen Substanzen isoliert, ohne sich allzu lange mit der Vorauswahl von Biomaterialien aufzuhalten (siehe Abschnitt 3.4). Die Prämisse, dass Naturstoffe aufgrund ihrer Entstehungsgeschichte besondere Charakteristika aufweisen, teilen indes auch Ansätze, die abgesehen davon divergieren. Vor diesem Hintergrund werden aus Biomaterialien gewonnene Substanzen als ‚privilegierte' und ‚prävalidierte' Ausgangspunkte für die medizinalchemische Forschung bezeichnet (vgl. Kumar und Waldmann 2009: 3224).

Wie der Leiter der Forschungsabteilung des Unternehmens unter Berufung auf den Chemiker Herbert Waldmann zu bedenken gab, ist es jedoch nicht nötig, einen evolutionär geprägten Nutzen für die Lebewesen, die solche Substanzen herstellen, zu postulieren:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Eine etwas andere, ich finde, noch überzeugendere Erklärung für die größere Wahrscheinlichkeit, bei NPs [Naturstoffen] Bioaktivität zu finden, stammt […] von Herbert Waldmann [...]. Naturstoffe wurden mithilfe von Enzymen synthetisiert, haben also offensichtlich die Fähigkeit, an Enzyme oder andere biologisch relevante Makromoleküle zu binden und mit ihnen zu interagieren. Wirkungen von Medikamenten beruhen immer [...] auf der Interaktion von Wirkstoffen mit biologisch relevanten Makromolekülen, in der Regel Proteinen. Synthetische Verbindungen werden nicht mithilfe von biologisch relevanten Makromolekülen produziert. Sie können an Proteine binden, müssen es aber im Gegensatz zu Naturstoffen nicht. Die Evolution und den potenziellen Nutzen für die Organismen muss man nicht bemühen (X1, 30.5.2015, P564).

Später erläuterte er mir dies genauer: Argumente, die sich auf nichts als die Biosynthese von Naturstoffen durch Enzyme beriefen, seien deshalb überzeugender, weil ein möglicher evolutionärer Nutzen meist spekulativ bleibe. In manchen Fällen sei es plausibel, Selektionsvorteile für Lebewesen anzunehmen, die Substanzen produzieren; eindeutig belegen lasse sich dies selten. Selbst bei Mikroorganismen, die Antibiotika herstellen, einem oft genannten Beispiel für chemisches Wettrüsten, sei kaum nachzuweisen, inwiefern diese hiervon profitieren. Zudem sei nicht immer klar, ob in der natürlichen Umgebung eines Bakteriums oder Pilzes überhaupt dieselben Verbindungen produziert werden wie bei der Kultivierung im Labor. Zu Werbezwecken sei es aber hilfreich, die evolutionär geprägte Entstehung von Metaboliten zu betonen, ob diese nun Vorteile für die jeweiligen Organismen mit sich bringen oder nicht (vgl. X1, 11.6.2015, P565).

Wie verlockend ein postulierter evolutionärer Nutzen als Marketingslogan auch klingt – was letztlich ausschlaggebend ist und sich durch noch so plausible Argumente nicht ersetzen lässt, war meinem Gesprächspartner klar: „Was am Ende zählt, sind die Aktivitäten, die wir finden und die der Kunde interessant finden kann“ (ebd.). Dass Naturstoffe diese Suche nach Aktivitäten erleichtern können, lässt sich mit der Biosynthese von Substanzen begründen: „The pronounced biological activity of natural products has been rationalized by the fact that during biosynthesis, and while participating in their biological role, they interact with multiple proteins as substrates and targets“ (Kumar und Waldmann 2009: 3224). Von Selektionsvorteilen für Lebewesen auszugehen, ist mithin nicht nur spekulativ, sondern auch unnötig. Die Annahme, dass Naturstoffe *per se* biologisch relevant sind, setzt keine evolutionären Zweckmäßigkeiten voraus. Es genügt, in für die Chemie typischer reduktionistischer Manier auf Mechanis-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

men der Biosynthese von Verbindungen als Garanten für deren Bindungsfähigkeit zu verweisen. Alles Weitere kann dem Zufall überlassen werden, wie der Mitarbeiter ausdrücklich unterstrich: „Ich bin mir sicher, dass es ganz viele Naturstoffe gibt, die keinen Nutzen für die produzierenden Organismen haben, sondern nur Abfallprodukte nicht perfekt selektiver Reaktionen sind" (X1, 30.5.2015, P564).[22]

Wenn nicht jede Substanz Selektionsvorteile mit sich bringt, bedeutet dies aber nicht, dass die Evolution irrelevant für die Entstehung von Naturstoffen wäre. Modelle, die beanspruchen zu erklären, wie sich Biosynthesewege entwickelt haben, unterscheiden sich dabei u. a. im Hinblick auf das Ausmaß und die Richtung des evolutionär wirkmächtigen Selektionsdrucks sowie bezüglich des Stellenwerts, den sie Zufällen beimessen. Was daraus für die Wirkstoffentdeckung folgt, variiert ebenso. Der Biotechnologie-Berater Stephen Brewer betont z. B. das Zusammenwirken mehrerer phylogenetischer Faktoren, ohne die Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, genauer zu erläutern; stattdessen bezieht er sich – auf, wie er eingesteht, spekulative Weise – auf die Funktionen, die Substanzen für Organismen erfüllen können, u. a. zu Verteidigungszwecken oder als interne Signalgeber. Ferner hebt er hervor, dass im Laufe der Zeit solche Naturstoffe selektiert worden seien, die im biologischen Milieu von Organismen fortbestehen konnten, worauf ihre Bioverfügbarkeit zurückgehe. Aufgrund dieser Kombination evolutionärer Prozesse sieht er Naturstoffe als „an especially rich source of functionally active leads" (2000: 61). Firn hingegen postuliert ein elaboriertes Modell, um die Herausbildung einer Vielfalt an Naturstoffen zu erklären, und kommt zu anderen Schlüssen. Die Hypothese eines chemischen Wettrüstens weist er zurück; der Selektionsdruck habe vielmehr Lebewesen begünstigt, die in der Lage waren, viele schwach wirksame Verbindungen zu produzieren, nicht solche, die einzelne potente Substanzen herstellen. Er führt dies darauf zurück, dass die Wahrscheinlichkeit präziser Bindungen zwischen Molekülen stets gering sei:

22 Eine Ausnahme stellen wohl Giftstoffe dar. In diesem Fall liegt nahe, dass sie Lebewesen zu Verteidigungs- oder Jagdzwecken direkt nutzen können. Zur Erforschung giftiger Substanzen als mögliche Wirkstoffe siehe u. a. Fox und Serrano (2007). Oft werden Gifte aus Tieren gewonnen; daher überrascht es nicht, dass der Mitarbeiter diesen Aspekt nicht berücksichtigte, schließlich arbeitet das Unternehmen nur mit pflanzlichen und mikrobiellen Materialien. Ein Fallbeispiel zur Untersuchung der Hautsekrete von Giftfröschen analysiere ich in Angerer (2013a).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> The very low frequency (<1 in 1000) of any chemical possessing potent, specific biological activity is actually predicted by the current understanding of the way in which individual chemicals interact with individual proteins at a molecular level. In order for a chemical in solution at a very low concentration to interact with a protein there must be a very precise three-dimensional (3D) match between the charge distribution on the chemical and that on the surface of the protein [...]. The probability of any chemical having the appropriate structure to provide that precise match is very low (2003: 210).

In Firns Modell gilt die Fähigkeit zur Biosynthese *vieler* Verbindungen als wichtiger evolutionärer Faktor. Für Organismen sei es vorteilhaft, über Mechanismen zu verfügen, um chemische Diversität zu generieren und beizubehalten – selbst dann, wenn die meisten Substanzen keine unmittelbaren Vorzüge bieten:

> Individuals that possessed an ability, after any mutational event, to generate the greatest sustainable chemical diversity would be favoured. It was also postulated that in order to retain a capacity to generate new chemical diversity, it would be necessary to tolerate the retention of chemicals that possess no current useful biological activity, chemicals that could not play an immediate role in increasing the fitness of the producer (ebd.: 210f.).

Wirke sich der evolutionäre Selektionsdruck wie postuliert aus, sei zu erwarten, dass Lebewesen eine Vielzahl an Verbindungen mit schwacher Bioaktivität produzieren: „The rich chemical diversity that resides in plants and microbes is not of chemicals selected for potent biological activity, but of chemicals being screened over evolutionary time for a value that very few will have“ (ebd.). Angesichts dessen beurteilt Firn den Nutzen von Naturstoffen für die Pharmaforschung skeptisch: Die meisten aus Biomaterialien isolierten Substanzen zeigten keine potenten Aktivitäten, und wenn doch, seien sie oft zu komplex, um rasch synthetisiert werden zu können (vgl. ebd.: 212f.). So durchdacht Firns Modell auch ist – seine Schlussfolgerungen erscheinen nicht zwingend. Zwar sind Naturstoffe häufig schwer zu bearbeiten; dafür weisen sie eine anderweitig nicht verfügbare strukturelle Diversität auf; und so selten potente und spezifische Aktivitäten unter Naturstoffen sein mögen, unter synthetischen Substanzen sind sie seltener.

Denkt man die Frage nach den Hintergründen der Biosynthese von Naturstoffen weiter, drängt sich eine andere Frage auf: Bedingt der Verweis auf enzymatische Synthesewege indirekt ebenfalls die Annahme von Zweckmäßigkeit und Funktionalität, unabhängig davon, ob der evolutio-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

näre Selektionsdruck die Produktion vieler schwach aktiver Substanzen oder die einzelner spezifisch wirksamer Moleküle begünstigt? Denn zumindest gilt, dass sämtliche Verbindungen die Lebensvorgänge der Organismen, die sie herstellen, nicht entscheidend beeinträchtigen – also in ontogenetischer wie auch phylogenetischer Hinsicht keine übermäßigen Nachteile mit sich bringen – dürfen. Ist es angesichts dessen plausibel, dass viele Naturstoffe nichts als das Resultat nicht perfekt selektiver Reaktionen sind? Sind sie nur deshalb vorhanden, weil sie nicht schaden und weil die Evolution ausreichend Zeit bot, dass über spontane Mutationen im beinahe unbegrenzt großen chemischen Raum unzählige Varianten ‚durchprobiert' werden konnten? Oder gehen Naturstoffe stets mit Selektionsvorteilen einher, wie indirekt auch immer? Ist es sinnvoll, die Wirkungen von Sekundärmetaboliten als Funktionen zu bezeichnen? Und wie hängen etwaige Funktionen mit evolutionären Selektionsmechanismen zusammen? Um Überlegungen der Philosophin Nicole Karafyllis zur Bionik aufzugreifen: In welchem Maße können „Funktionen in der Natur in Analogie zu technischen Funktionen und deren Zweckerfüllung" gesehen werden (2001: 108f.)? Abstrakter formuliert: „Resultiert aus der Beobachtung eines […] Effekts […] [in der Natur; Anm. KA] die Aussage, dass dieser Effekt auch eine bestimmte Funktion hat? Und wenn ja, für wen" (ebd.: 109)? Auf Naturstoffe übertragen: Wenn Effekte einer Substanz nachweisbar sind, hat diese dann eine Funktion, und wenn ja, für wen? Für den Organismus, der sie produziert, für die gesamte Spezies oder für einen Gebrauch als Arzneimittel? Natürlichen Abläufen Funktionen zuzuschreiben, impliziere, dass die „Resultate der biologischen Evolution" allein deshalb „als Garanten für Optimalität [gelten], weil sie überlebt haben" (ebd.: 110). Argumente, die sich hierauf berufen, übersehen oftmals, so Karafyllis, dass Kriterien wie Effizienz und Funktionalität vor allem auf technische Vorgänge anwendbar seien, doch nur mit Abstrichen auf natürliche Prozesse, die nicht selten durch Redundanz und Verschwendung geprägt seien (vgl. ebd.).[23] Um diese „Verschwendung von Material und Energie" (ebd.) mit

23 Besonders umstritten ist der Funktionsbegriff in der Genomforschung. Es geht u. a. darum, wie hoch der funktionelle Anteil des menschlichen Genoms ist, welche evolutionäre Bedeutung dies hat und welche Rolle *junk* bzw. *garbage DNA* für den Zusammenhang von Funktionalität, Redundanz, Kausalität und Evolution spielt. In einem Artikel, der die Hypothese, dass über 80 % des menschlichen Genoms funktionell sind, kritisiert und stattdessen einen Anteil von etwa 10 % postuliert, wird auf den sogenannten ‚Zwiebeltest' verwiesen: „The onion test is a simple reality check for anyone who thinks they can assign a function to every

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

einer Sichtweise vereinbaren zu können, welche die Evolution zu funktioneller Optimierung tendieren lässt, bleibe nur,

> […] dem Leben an sich den Zweck des Überlebens [zu] unterstellen. Jedoch ist nicht der Zweck des betrachteten Lebewesens entscheidend für die Aufrechterhaltung der Naturprozesse, sondern das bewährte Endergebnis, der Beweis, dass es funktioniert. ‚Funktionen haben' und ‚für den Lebenserhalt funktionieren' sind daher zwei unterschiedliche Topoi. Nicht der Zweck ist entscheidend für die Natur, sondern das bewährte Endergebnis (ebd.: 110f.).

Das evolutionäre Endergebnis ist auch in Firns Modell der entscheidende Faktor. In Bezug auf die meisten Substanzen weist Firn einen direkten Nutzen für die Lebewesen, die sie produzieren, zurück. Indirekt schreibt er der Fähigkeit, zahlreiche Verbindungen herzustellen, aber evolutionäre Relevanz zu – eine elegante Lösung, um die strukturelle Diversität von Naturstoffen auf einen plausiblen Mechanismus zurückzuführen, ohne direkte Vorteile für Individuen zu unterstellen. Etwaige Selektionsvorteile werden auf die Speziesebene verlagert und sind nur vermittelt über Wahrscheinlichkeiten bedeutsam, obgleich Firn dies in tendenziell teleologischen Begriffen ausdrückt. Sein Modell postuliert einen Mechanismus, mithilfe dessen Organismen chemische Diversität generieren und aufrechterhalten – und so die Chance erhöhen, dass einige der zufällig produzierten Varianten spezifische Funktionen erfüllen. Es ist kein Zufall, dass Firns Schilderung der evolutionären Entstehung von Naturstoffen an Verfahren der Wirkstoffentdeckung erinnert:

> The developing understanding of secondary metabolite production suggests that combinatorial (bio)chemistry was evolved by organisms to enhance the chances of finding the rare, potent, biologically active molecule that enhanced the fitness of the producer (Firn 2003: 215).

---

nucleotide in the human genome. Whatever your proposed functions are, ask yourself this question: Why does an onion need a genome that is about five times larger than ours" (Graur u. a. 2013: 578)? Einige Quellen nehmen an, dass viele Genomsequenzen allein deshalb erhalten werden, weil sie nicht schädlich sind; dies sei die Nullhypothese, die es zu widerlegen gelte: „[The] ‚pan-adaptationist' approach is a fallacy. The proper question is: how has this sequence evolved? And the proper null hypothesis posits that it is a result of neutral evolution: that is, it survives by sheer chance provided that it is not deleterious enough to be efficiently purged by purifying selection. To claim adaptation, the neutral null has to be falsified" (Koonin 2016: 1).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Folgt man Firn, sind chemische Diversität und die Fähigkeit, viele Substanzen herstellen zu können, in der Evolution des Lebens Mittel zum Zweck – eine Einschätzung, die viele Medizinalchemiker in Bezug auf die Bibliotheken, mit denen sie arbeiten, vertreten. Allerdings trägt die Analogie nur bis zu einem gewissen Punkt. Eine Differenz, auf die Firn nicht eingeht, besteht darin, dass sämtliche Naturstoffe biologisch relevant und – seinem Modell gemäß – zumindest schwach aktiv sind, während dies nicht annähernd für alle synthetischen Verbindungen gilt. Chemische Diversität mag ein Mittel zum Zweck sein, doch nicht jegliche Quelle chemischer Diversität bietet dieselben Möglichkeiten.

Unabhängig davon, wie die biologische Relevanz von Naturstoffen begründet wird: Vielsagend ist, was in der Fachliteratur und in Aussagen der MitarbeiterInnen des Unternehmens keinerlei Rolle spielt – es geht nie um besondere Heilkräfte der Natur. Ob die evolutionäre Entstehung von Naturstoffen auf Selektionsvorteile und funktionelle Optimierung zurückgeführt wird oder auf die Biosynthese durch Enzyme und nicht immer selektive Reaktionen, ist insofern nebensächlich. Stets werden die Eigenschaften von Substanzen – z. B. ihre Komplexität, strukturelle Diversität oder biologische Relevanz – mit ihren molekularen Strukturen in Verbindung gebracht. Folglich werden Naturstoffe nicht *per se* als schonend oder sanft betrachtet, wie mitunter von Verbrauchern vorausgesetzt oder in der Werbung für pflanzliche Arzneien angedeutet wird. Ganz im Gegenteil beruht die Naturstoffchemie darauf, dass Organismen zahlreiche bioaktive Substanzen enthalten, die als Grundlage weiterer Forschung dienen können. Um zu erläutern, was Naturstoffe zu einer spezifischen Art von Ressourcen macht, ist es somit nicht nötig, die Frage zu beantworten, was natürlich und was künstlich ist. Natürliches und Künstliches lässt sich selbst in Anbetracht vergleichsweise schlichter menschlicher Tätigkeiten kaum trennscharf auseinanderhalten; letztlich bleibt nichts, das man als vollständig natürlich oder künstlich einordnen könnte (vgl. Bensaude-Vincent und Newman 2007: 2f.). Für Naturstoffe – ein Resultat aufwendiger chemischer Analyse- und Trennungsverfahren – gilt dies erst recht. Hinter den Argumenten, mit denen die Besonderheit derartiger Substanzen begründet wird, oder gar im Naturstoffbegriff als solchem mag ein chemisch angehauchter Vitalismus verborgen liegen. Im Selbstverständnis meiner GesprächspartnerInnen, in Debatten in der Fachliteratur wie auch für die Nutzung von Naturstoffen in der pharmazeutischen Forschung spielt dies aber keine Rolle.

Die vorherigen Abschnitte mögen einen widersprüchlichen Eindruck hinterlassen haben: Die Pharmaindustrie hat sich weitgehend von der ei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

genständigen Arbeit an Naturstoffen zurückgezogen und stattdessen auf Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorische Syntheseverfahren gesetzt – Schritte, für die der komplexe Aufbau vieler Naturstoffe eher hinderlich ist. Gleichwohl stellen Naturstoffe nach wie vor eine unübertroffene und beinahe unerschöpfliche Quelle hochgradig diverser Molekülstrukturen dar. Dass von Lebewesen produzierte Verbindungen mit höherer Wahrscheinlichkeit als synthetische Substanzen biologisch relevant sind, ist ebenfalls allgemein bekannt, unter Gegnern wie Befürwortern der Naturstoffforschung. Doch heißt dies nicht, dass es in einer Situation, die als industrieweite Innovationskrise wahrgenommen wird, die einzig logische Reaktion wäre, verstärkt auf Biomaterialien und deren Inhaltsstoffen zurückzugreifen. Meine Annahme ist, dass es sich dabei nicht um einen Widerspruch handelt, sondern um eine Spannung zwischen unterschiedlichen Anforderungen, die aufzeigt, worin spezialisierte Anbieter ihre Rolle sehen können: Naturstoffe in einer Form bereitzustellen, die mit der anschließenden Forschung kompatibel ist und dazu beiträgt, Substanzbibliotheken chemische Diversität beizumischen. Unter dieser Voraussetzung, so lässt sich zusammenfassen, sind Bestandteile von Biomaterialien in der Pharmaindustrie als Nischenprodukte weiterhin gefragt.

2.2 *Akteure und ihre Spielräume:* Big Pharma *und spezialisierte Nischenanbieter*

Nur wenige Pharmaunternehmen unterhalten noch Naturstoffabteilungen. Der weitgehende Abschied von *Big Pharma* aus der eigenständigen Forschung an Naturstoffen hat eine Lücke eröffnet, in der diverse kleinere Firmen ihre Chance suchen. Dies unterstreicht ein Übersichtsartikel:

> The major pharmaceutical companies have no, repeat NO, interest in screening higher plant (or marine or fungal) extracts for their biological potential. […] There are some small biotech companies doing natural product drug discovery, and their hope is to bring potent, novel compounds to the larger pharmaceutical companies for further development (Cordell und Colvard 2005: 6).

Andere Quellen betonen ebenso, dass Pharmakonzerne regelmäßig Entwicklungspartnerschaften mit universitären Forschungsgruppen oder kleinen Unternehmen eingehen – darunter Anbieter, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien bereitstellen – und Substanzen bzw. Wirkstoffkandidaten von derartigen Firmen erwerben (vgl. Laird 2013: 7). Für eine Marktstudie be-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fragt, bestätigt ein Wissenschaftler eines Großkonzerns diese Einschätzung: Ein industrieweiter Wiedereinstieg in die Arbeit an Naturstoffen sei unwahrscheinlich, doch bedeute das keinen Abschied von der Substanzkategorie als solcher. Die Aufgabenteilung zwischen *Big Pharma* und spezialisierten Nischenanbietern, die eine Vielzahl verschiedener Ansätze verfolgen, sah er als durchaus produktiv:

> But on the flip side, many small companies do new, focused aspects of natural product research that were in their infancy even ten years ago and are now becoming productive […]. These groups develop hits and leads, and form alliances with big pharma to do development. This is an efficient model, and the one likely to go forward (Laird und Wynberg 2008: 13).

Aufgrund der Ausdifferenzierung der Pharmaindustrie wie auch der Naturstoffchemie über diverse Akteure und Vorgehensweisen hinweg ist das Feld schwer zu überblicken; viele kleine Firmen und universitären Gruppen sind – wie das hier betrachtete Unternehmen – über Insiderkreise hinaus kaum bekannt.

In der Gegenwart ist die Pharmaindustrie mitsamt den ihr zuarbeitenden Anbietern und Dienstleistern, so Walsh, netzwerkartig aufgebaut und gekennzeichnet durch ein flexibles Nebeneinander zahlreicher großer und kleiner Firmen (vgl. 2004: 204ff.). Dabei haben sich heterogene Konstellationen etabliert, an denen diverse Akteure partizipieren, darunter viele kleine Firmen, manche erst kurz zuvor gegründete *Start-Ups*, wenige Großkonzerne und einige akademische Institutionen. Kooperiert wird häufig projektbezogen, über Ländergrenzen und Standorte hinweg sowie teils in rasch wechselnder Zusammensetzung. *Big Pharma* nutzt so die Gelegenheit, in einer Zeit technologischen Wandels neue Vorgehensweisen erlernen und ausprobieren zu können, ohne sich von vornherein festlegen zu müssen. Zudem bleibt finanzkräftigen Firmen stets die Möglichkeit, Unternehmen, deren Produkte oder Methoden vielversprechend erscheinen, komplett zu übernehmen (vgl. ebd.). Die netzwerkartige Organisation der Pharmaindustrie spiegelt sich in dem hohen Anteil der Substanzen und Leitstrukturen wider, die von anderen, oft kleineren Anbietern geliefert bzw. bis zu einem gewissen Punkt entwickelt werden. Dies zeigen aktuelle Studien zur Herkunft neu zugelassener Wirkstoffe. Unter den 2014 in den USA zugelassenen Wirkstoffen wurden insgesamt fast zwei Drittel zunächst von einem anderen Unternehmen erforscht als demjenigen, das letztlich eine Arznei auf den Markt brauchte; teils wurden dafür Entwicklungs- und Vermarktungslizenzen ausgehandelt, teils wurden kleinere Fir-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

men aufgekauft (vgl. Jarvis 2015: 14f.). Bruce Booth, der für das Wirtschaftsmagazin *Forbes* Neuigkeiten aus der Biotechnologie- und Pharmabranche analysiert, kommt anlässlich der Zulassungen im Jahr 2013 zu ähnlichen Schlüssen:

> By my quick review, it appears as though ~75+% of these drugs originated at firms different from the company that owns them today (or owns most of the asset today) – either via in-licensing deal or via corporate acquisitions. Savvy business and corporate development strategies drove the bulk of the list. […] My quick review above is in line with a recent analysis from Deloitte showing that 2/3rds of the valuation of the industry's late stage pipeline is from externally-derived programs (2014).

Der allgemeine Trend, in den sich dies einordnen lässt, geht über die Arzneimittelbranche hinaus: In vielen forschungsintensiven Industrien vertrauen Großkonzerne mehr und mehr auf Dienstleistungen, die kleine Anbieter erbringen, oder nutzen Produkte, deren Entwicklung in der Frühphase extern begonnen wurde. Der Wissenschaftssoziologe Maximilian Fochler arbeitet heraus, in welchem Maße z. B. der österreichische Biotechnologiesektor von dieser Tendenz geprägt ist: „[L]arge companies in many sectors have significantly reduced in-house research capacities over the past 30 years, in favour of outsourcing the risk of early-stage commercial development to smaller units, such as small and medium-sized biotechnology companies" (2016: 260). Entscheidend ist dabei weniger das *Outsourcing* als solches, sondern vielmehr, was ausgelagert wird und welche Vorteile sich Firmen davon versprechen. In der Pharmaindustrie liegt dies auf der Hand: „As they look outside for innovation, companies are showing a special interest in drug candidates in the late stages of development" (Jarvis 2015: 15). Die präklinische Wirkstoffentdeckung, teils auch die anfängliche klinische Entwicklung, überlässt *Big Pharma* zunehmend anderen Anbietern, um zu einem späteren Zeitpunkt in weiter fortgeschrittene Vorhaben einzusteigen. Im Beziehungsgeflecht der beteiligten Akteure finden sich mithin viele kleine bis mittlere Firmen, die Substanzen sowie Wirkstoffe in unterschiedlichen Entwicklungsstadien anbieten, um vergleichsweise wenige große Knoten herum gruppiert. Nischenanbieter, die verschiedenste Ansätze verfolgen, wetteifern um das Interesse derselben Großkunden: Eine Konstellation, die es aus Sicht von *Big Pharma* erzwingt wie auch ermöglicht, dass ständig zwischen diversen Optionen – z. B. zum Erwerb von Substanzen, zur Investition in Nischenfirmen oder zu gemeinsamen Projekten – verglichen wird.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Das Interesse von *Big Pharma* an einer großen Bandbreite möglicher Wirkstoffe lässt sich angesichts dessen mit Hayden als Opportunismus beschreiben (vgl. 2003: 56). Die Bezeichnung ist wörtlich zu nehmen: Die Industrie greift zu Diversifizierungszwecken regelmäßig auf Substanzen und Forschungsresultate kleinerer Anbieter zurück. Aus Sicht der größeren Marktteilnehmer handelt es sich um Gelegenheiten, die genutzt werden können – ohne zwangsläufig Schwerpunkte in einem Bereich setzen oder in geeignete Ausrüstung und Personal mit den erforderlichen Spezialkenntnissen investieren zu müssen. Nachgelagerten Akteuren hilft dies, Risiken zu minimieren und Flexibilität hinsichtlich ihrer Forschungsschwerpunkte zu wahren, ohne von irgendeiner Quelle möglicher Wirkstoffe abgeschnitten zu sein oder in der Frühphase mehr als nötig zu riskieren. Gerade darin liegen für Pharmakonzerne die Vorzüge einer Verschlankung: Lieferanten oder Kooperationspartner zu wechseln, wenn eine andere Substanzklasse vielversprechender erscheint oder ein neues Target beschrieben wird, fällt leichter, als ganze Arbeitsgruppen oder Abteilungen aufzubauen bzw. abzuwickeln. Eine Anpassung an veränderte Trends, Rahmenbedingungen oder Geschäftsstrategien ist unter diesen Umständen rasch möglich.

Im Rahmen von „Distributed Innovation Processes" sind Chancen und Risiken indes ungleich verteilt (Walsh 2004: 209). Aufgrund der Asymmetrie zwischen wenigen großen Käufern und zahlreichen kleinen Anbietern sind erstere nicht nur in der Lage, die Preise für Substanzen zu drücken, wie ein Mitarbeiter des Unternehmens im Gespräch klagte (vgl. X2, 21.3.2012, P225). Darüber hinaus können Nischenfirmen in ihrer Existenz gefährdet sein, falls sie Kunden verlieren, während große Konzerne ohnehin auf mehrere Anbieter zurückgreifen. Dies spiegelt Asymmetrien wider, welche der von *Big Pharma* erwünschten Vielfalt an Herangehensweisen auf Seiten kleiner Firmen in die Quere kommen können: Einerseits sollen diese eine Vielfalt an Produkten bereitstellen, andererseits stehen sie unter einem hohen Konformitätsdruck und in scharfer Konkurrenz zueinander. Alleinstellungsmerkmale sind dabei hilfreich; zugleich gehen ungewöhnliche Ideen und Methoden in der Forschung unweigerlich mit erhöhten Risiken einher. Die fast zwingend erforderliche Kompatibilität von Substanzen mit *Screening*-Verfahren kann ebenso zu einer Hürde werden: Kompatibilität als solche ist nicht hinreichend für einen Verkaufserfolg; mangelnde oder nur mit zusätzlichem Aufwand gewährleistete Kompatibilität ist jedoch ein ernstes Hindernis oder gar ein Ausschlusskriterium. Folgen hat dies u. a. für Firmen, deren Produkte wie z. B. Naturstoffe schlechter als andere zu automatisierten Testverfahren passen. Denn das Hochdurchsatz-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Screening steht im Gegensatz zu einzelnen Substanzen keineswegs zur Disposition. Welche Art von Wirkstoffen genutzt wird und woraus diese gewonnen werden, ist für sich genommen weniger entscheidend als Einschränkungen und Zwänge, die daraus resultieren, wie Forschungsprozesse netzwerkartig über diverse Akteure hinweg organisiert sind.

Es überrascht nicht, dass die Nachfrage nach Bestandteilen von Biomaterialien ebenso opportunistisch ist: Die Industrie könne es sich nicht leisten, Naturstoffe gänzlich zu ignorieren, so die Einschätzung eines Branchenanalysten aus den 1990-er Jahren, den Hayden zustimmend zitiert – nicht mehr und nicht weniger (vgl. 2003: 56). Vielsagend ist, anlässlich welcher Transaktion der Analyst zu diesem Urteil kommt, ein Punkt, auf Hayden nicht eingeht: Sein Artikel beschäftigt sich mit einer Beteiligung in Höhe von vier Mio. USD von Eli Lilly an Shaman Pharmaceuticals, einer kleinen Firma, die im Naturstoffsektor einen ungewöhnlichen Ansatz verfolgte.[24] Shaman räumte Eli Lilly im Gegenzug das Recht ein, sämtliche Extrakte und Verbindungen zu nutzen, die im Test antimykotische

24 Shaman Pharmaceuticals versuchte, das ethnobotanische Wissen indigener HeilerInnen als Ausgangspunkt der Wirkstoffentdeckung zu nutzen. 1989 gegründet und ab 1993 zunächst mit Erfolg an der Börse gehandelt, ging Shaman 2001 bankrott; zur Kritik von Umwelt-NGOs an Shaman u. a. aufgrund des intransparenten und willkürlichen Umgang mit Vorgaben zum *Benefit-sharing* im Sinne der *Convention on Biological Diversity* siehe z. B. Acción Ecológica (1999) und Dorsey (vgl. 2006: 32). Die Extraktsammlungen, die Shaman aus diversen Ländern zusammengetragen hatte, konnten nach dem Bankrott aber weiterverwendet werden. Den Firmengründern war es nach dem Konkurs gelungen, ihr Unternehmen als Napo Pharmaceuticals wiederaufzubauen, mit frischen Geldern privater Investoren versorgt, die es ermöglichten, die Shaman gewährten Patente nach der Insolvenz zu ersteigern (vgl. Dorsey 2006: 33; Parry 2004a: 34). Das vorläufige Scheitern von Shaman untersuchen die GeografInnen Roger Clapp und Carolyn Crook (2002) unter Betonung des „elusive value of traditional knowledge" – so der Untertitel ihres Artikels. Wie ihre Analyse zeigt, dürfte der Bankrott von Shaman weniger mit der Nutzung traditioneller Wissensbestände zu tun haben als vielmehr den Wechselfällen der Pharmaforschung geschuldet sein, die für kleine Firmen, die eigenständig Arzneimittel auf den Markt bringen wollen, mit enormen Risiken einhergeht – *business as usual* insofern. Zudem war traditionelles Wissen im Fall des von Shaman intensiv genutzten *Sangre de Drago*-Baums *(Croton lechleri)* in erster Linie ein Marketing-Label: Um eine Heilpflanze auszuwählen, die seit Langem in mehreren Ländern verwendet und erforscht wird, ist es kaum erforderlich, vor Ort Schamanen zu befragen (siehe z. B. Jones 2003). Ob Napo langfristig ein besseres Los beschieden ist, bleibt abzuwarten. 2012 gab es immerhin einen Erfolg mit dem Wirkstoff Crofelemer – eine Fraktion aus dem Latex der *Sangre de Drago*-Rinde – zu vermelden, an dem schon Shaman gearbeitet hatte: Unter dem Markennamen Fulyzaq erhielt ein von Napo in Kooperation

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wirkungen zeigten. Letztlich ging es um eine Summe, die für eine der umsatzstärksten Pharmafirmen weltweit verschwindend gering war. Ferner beendete Eli Lilly die Kollaboration nach nur zwei Jahren; ob dies aufgrund einer internen Neuausrichtung oder aus Enttäuschung über ausbleibende Erfolge geschah, lässt sich nicht nachvollziehen (vgl. Clapp und Crook 2002: 83). Auch in diesem Sinne ist das Interesse opportunistisch: Das Ziel der Industrie ist es, vielfältige Chancen zu wahren und sich den Zugriff auf Wirkstoffe diverser Herkunft und Art zu sichern, idealerweise ohne langfristige eigene Investitionen in größerer Höhe. Es geht sozusagen darum, mit verschiedenartigen Losen an der Lotterie der Arzneimittelentwicklung teilzunehmen.[25]

Diese im erläuterten Sinne opportunistische Grundhaltung hängt mit einer der zentralen Eigenheiten der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zusammen – damit, dass die meisten Projekte früher oder später scheitern. Wichtig ist es hierbei, den Gegensatz zwischen vor- und nachgelagerten Akteuren im Blick zu behalten: Aus Sicht von Anbietern erhöhen sich infolge der steigenden Kosten die Risiken, je länger sie intern an Wirkstoffen forschen. Für sie gilt es, spät und auf einem für die eigenen Maßstäbe fortgeschrittenen Entwicklungsstand zu verkaufen, ohne dabei den Punkt zu überschreiten, ab dem ein Misserfolg nicht mehr zu verkraften wäre. Für Kunden hingegen bedeuten Projekte, die ihnen in einer frühen Phase angeboten werden, dass es für sie noch mehr zu erledigen gibt – Aufgaben, die allesamt scheitern können. Ihr Motto könnte dementsprechend lauten: Früh und damit billig kaufen, aber nicht zu früh. Risiken wirken sich mithin auf in einer geschäftlichen Transaktion vorgelagerte Firmen anders aus als auf nachgelagerte. Allerdings sind die Positionen von Firmen – *upstream* bzw. *downstream* auf der Wertschöpfungskette – nicht ein für alle Mal fix, sondern abhängig von den Rollen, die sie relativ zu anderen Akteuren einnehmen. Mitunter versuchen z. B. Kunden des

---

mit einem Partner entwickeltes Medikament eine Zulassung für die Behandlung von Durchfallerkrankungen bei AIDS-PatientInnen (vgl. Jarvis 2013: 17). Inzwischen wird das Präparat von Napo unter dem Namen Mytesi vermarktet; siehe http://napopharma.com/ und http://mytesi.com/ (Zugang 19.5.2017).

25 Das Bild der Arzneimittelforschung als Lotterie mit kostspieligen Losen stammt von Scannell: „Drug R&D has economics that resemble a lottery; albeit a peculiar one where the prize is the right to exercise a legal monopoly. […] [T]he R&D lottery is expensive to play, most games are a bust, and the rare wins take a long time to pay out. Investors and drug companies choose their games (cancer, Alzheimer's, obesity, etc.) by guessing at the value of the monopoly, the cost of the R&D, and the odds of success“ (2015: 16f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

hier betrachteten Unternehmens nicht selbst, Arzneimittel auf den Markt zu bringen, sondern gehen ihrerseits auf größere Pharmafirmen zu, die bereit sind, die für eine Zulassung erforderlichen klinischen Studien durchzuführen und ggf. Medikamente zu vermarkten: Aus Käufern optimierter Leitstrukturen werden so Anbieter klinischer Kandidaten. Ihre Lage ist dann typisch für Firmen, die Produkte anbieten, die weiterer Bearbeitung bedürfen: Auch für sie wird ein etwaiges Scheitern nach und nach schwerwiegender. Für sämtliche Akteure geht es darum, selbst möglichst weit zu kommen und teuer zu verkaufen, dabei aber Misserfolge zu vermeiden, deren Folgen nicht tragbar wären – ein Balanceakt, der bereits zahlreiche Biotechnologie- und Pharmafirmen zu Fall gebracht hat.

Opportunismus im Umgang mit Substanzanbietern und Forschungsdienstleistern befreit Pharmakonzerne indes nicht von Einschränkungen und Überlegungen, die aus hohen Entwicklungskosten, dem Zwang zur Profitabilität und unvermeidbaren Misserfolgsrisiken resultieren. Ihre Spielräume mögen in mancherlei Hinsicht größer sein, unbegrenzt sind sie keineswegs. So orientieren sich viele Pharmafirmen nicht zuletzt daran, welche Indikationen besonders profitabel erscheinen. Ausschlaggebend ist, ob große Gruppen ausreichend zahlungskräftiger PatientInnen von einem Leiden betroffen sind und ob die anvisierte Medikation langfristig erforderlich ist. Die Verschreibungszahlen sollten im Idealfall wachsen. Aus der Sicht börsennotierter Unternehmen, die kostspielige klinische Studien durchführen, um Medikamente auf den Markt zu bringen, auf deren massiven Absatz sie hoffen, ist diese Vorgehensweise im aktuellen Gesundheitssystem alternativlos, wie Dumit eingesteht:

> At the scale I'm talking about, that is, blockbuster drugs, how much freedom do the pharma companies have? They would experience it as none. In clinical trials, which are by nature long-term, such constrictions meant showing that a trial, if successful, would have a huge payout: hence the pressure on the companies to bet only on large-market chronic drugs. They experienced this as losing the freedom to set their clinicians loose to do research on whatever is interesting (2012: 209f.).

Der geschilderte Wachstumszwang grenzt das Spektrum der Indikationen, die für Pharmakonzerne infrage kommen, stark ein. Folgt man der Darstellung in einem Handbuch, das Abläufe und Bedingungen der Entwicklung von Arzneimitteln praxisnah erläutert, sind der Industrie beinahe die Hände gebunden:

> The problem remains that there are about 400 disease entities as listed by the FDA – not caused by known pathogens such as viruses or bacte-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ria – yet only 50 of them are commercially attractive for Big Pharma operating under the idea that anything that is not potentially a $1 billion per year drug is just not worth developing. „Commercial viability" is estimated based on the assumption that for any disease entity companies might hope to be able to treat 30 % of those who have the disease and break even on their expenditure, because the making of a drug can cost up to $500 million or more (Bartfai und Lees 2006: 260).[26]

Kleinere Unternehmen konzentrieren sich demgegenüber oft auf Nischenindikationen, um der übermächtigen Konkurrenz durch *Big Pharma* aus dem Weg zu gehen. Wenn unter den genannten 400 *disease entities* nur 50 für große Konzerne attraktiv sind, heißt das im Umkehrschluss, dass die übrigen 350 anderen – oft kleinen, spezialisierten – Firmen eine Gelegenheit bieten. Die Auswahl geeigneter Indikationen bleibt entscheidend, ist aber weniger direkt durch enge Vorgaben bezüglich kommerziell attraktiver Krankheiten oder Beschwerden geprägt.

Angesichts dessen lohnt es sich, die Sonderrolle zu betrachten, die kleine Unternehmen in der Forschung oftmals einnehmen, im Vergleich zu

---

26 Die Autoren haben einen Hintergrund in der industriellen wie auch akademischen Forschung. Ihre Sichtweise ist nicht völlig unkritisch gegenüber den Entscheidungsprozessen, welche die Pharmaindustrie prägen, gestattet ihnen aber nicht ausreichend Distanz, um über den folgenden Lösungsvorschlag für die unbefriedigende Situation, dass zahlreiche gravierende Krankheiten kaum erforscht werden, hinauszugehen: „Society needs to find a way to make more diseases commercially attractive if it wants Pharma investment in treating any of the other 350 diseases affecting hundreds of millions of people" (Bartfai und Lees 2006: 14). Bei aller berechtigten Kritik an der Pharmaindustrie gilt indes: Die Entwicklung von Medikamenten ist so teuer, dass leider keine einfachen Lösungen für das geschilderte Dilemma in Sichtweite sind. Einige Lösungsansätze und deren Stärken wie Schwächen diskutiert Dumit im Schlusskapitel seines Buchs; er folgert: „[W]hat seems to be the most important issues in health today, namely, those illnesses that continue to devastate the developing world, are explicitly rejected by pharmaceutical companies as unworthy objects of research. Worth is quite literally turned on its head once clinical trials are seen as investments because if the potential patients cannot pay for the treatments, then the treatments are not valuable. [...] [T]he pharmaceutical industry is quite aware of this paradox: they explicitly discuss it in their textbooks, and they blame us for their predicament. We are adressed as citizens and shareholders who have created the monster they have to be, unable to produce unprofitable treatments. While it may seem disingenuous for companies not to take responsibility for the choices they make in research, I do think their refusal to do so is a direct consequence of the generally accepted notion that health can be turned into a growth industry" (2012: 209).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

großen Firmen wie auch zur Akademie. Fochler untersucht dies am Beispiel österreichischer Biotechnologie-*Start-Ups*. Ob er diese zurecht als „new institutional form in which knowledge is produced, tested and commercialized […], beyond and between academia and larger industry" charakterisiert, kann hier offenbleiben (2016: 260). Ausschlaggebend ist, dass viele der befragten ForscherInnen davon berichteten, in *Start-Ups* größere Freiräume als KollegInnen in der Akademie wie auch in Konzernen zu haben, um mehr oder weniger selbst gewählte Projekte voranzutreiben (vgl. ebd.: 269):

> [B]oth contemporary academia and larger corporations do not allow researchers sufficient agency to conduct non-mainstream research with a long-term perspective. In academia, funding and topical hype cycles may present obstacles to continuous epistemic work on a specific topic, whereas in larger companies, risk-averse management decisions may terminate entire lines of research (ebd.).

Nischenanbieter scheinen – aller Abhängigkeit zum Trotz – über vergleichsweise große Freiräume hinsichtlich ihrer Forschungsvorhaben zu verfügen wie auch ihren MitarbeiterInnen entsprechende Möglichkeiten zu bieten. Einige der von Fochler interviewten ForscherInnen klagten folglich, dass sie in ihrer vorherigen Tätigkeit in Pharmakonzernen nur in begrenztem Maße autonom über die Ausrichtung ihrer Projekte bestimmen konnten. Entscheidungen wurden häufig in höheren Hierarchieebenen getroffen und unterlagen Kriterien, die mehr mit allgemeinen Geschäftsstrategien zu tun hatten als damit, ob ein Vorhaben aus ihrer Sicht Fortschritte machte (vgl. 2016: 274). Wenn Großunternehmen die Entwicklung eines Wirkstoffs einstellten, so Reepmeyer in einer Studie zur Auslizenzierung von Arzneimittelpatenten, müsse dies nicht am mangelnden Potenzial einer Substanz liegen. Oftmals habe „die Beendigung eines F&E-Projekts mit Portfolioentscheidungen zu tun" – damit, dass „es nicht mehr in die F&E-Strategie oder das Portfolio des Unternehmens passt, obwohl die Substanz noch einen hohen therapeutischen Wert hat" (2008: 190). Dies illustrieren die Aussagen eines akademischen Forschers bezüglich seiner Kooperation mit *Big Pharma*, die der Anthropologe Michael M. J. Fischer unter dem Stichwort „Fridays are cancellation days" zitiert:

> Every Friday they cancel some projects in all big companies. … In a large company with many competing drug candidates in the pipeline, they cannot have more than eight at any one time. … If they have some other candidate […] that is suddenly doing well in the clinic and is closer to market, and if the company puts all their resources behind

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> this other drug now, it will be better for their balance and the analysts' sheet […]. And suddenly your little project, which is so fantastic, is stopped for two or three years, and there is nothing you can do about it (2012: 399f.).

Nicht umsonst bezichtigten viele der WissenschaftlerInnen, die Fochler interviewte, das Management ihrer Arbeitgeber einer ausgeprägten Risikoaversion und kritisierten, dass dadurch kreatives, tastendes Forschen eher unterbunden als gefördert werde. Ein Kommentar des Beraters David Shaywitz und des Risikoforschers Nassim Taleb kommt zu ähnlichen Schlüssen. Die rigide Kontrolle von Forschungsprojekten und deren konsequente Engführung auf einige wenige Zielpunkte durch das Management großer Firmen werden darin für den Rückgang der Produktivität der Medikamentenentwicklung verantwortlich gemacht:

> In the face of declining productivity, pharma companies have been trying to boost output by increasing efficiency, narrowing their focus to a handful of disease areas, shelving safe but ineffective compounds without fully exploring their scientific potential and trying to ensure that each project the company is working on is carried out with a clearly defined market segment in mind. Unfortunately, for new medicines in particular, this strategy often fails significantly to reduce exposure to negative uncertainty – all the bad things that can happen during drug development – and eliminates much of the exposure to positive uncertainty (serendipity) that remains so vital. So intent are managers on maintaining focus that important opportunities for novel discovery are lost [...]. Instead, pharma executives are creating an ever-more rigid environment and then wondering why their productivity is going down (2008: 9).

In großen Pharmakonzernen sind ungewöhnliche Substanzklassen oder Indikationen daher gegenüber dem höheren, mit Einzelprojekten nicht im Detail vertrauten Management oft kaum durchsetzbar. In der Offenheit für unkonventionelle Ansätze besteht mithin ein markanter Unterschied zwischen Nischenfirmen und Großkonzernen: Letztere konzentrieren ihre Bemühungen nicht selten auf Abwandlungen bekannter Wirkstoffe, sogenannte *me-too*-Produkte, statt auf „truly innovative medicines" (Hopkins u. a. 2007: 583). Dies bringe PatientInnen, so eine häufige Kritik, wenig Vorteile, erlaube aber der Industrie, Präparate zu vermarkten, deren Entwicklung mit geringeren Risiken und Kosten verbunden sei:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Me-too drugs are variants on existing blockbuster drugs, different enough to count as new drugs for the FDA but often no better than existing treatments. They are pursued relentlessly by the pharma industry because their market has already been identified and the FDA approval path is much simpler and cheaper than for a new category of drug (Dumit 2012: 91).

Me-toos sind medizinalchemisch optimierte Varianten bereits zugelassener Wirkstoffe. Im besten Falle weisen sie graduelle Verbesserungen auf, etwa ein breiteres Wirksamkeitsspektrum oder weniger Nebenwirkungen; „chemisch betrachtet" handelt es sich um „eine Innovation", „unter pharmakologischen Gesichtspunkten [bieten sie] jedoch nur kleine therapeutische Vorteile", wie in einem industrienahen Handbuch eingeräumt wird (Fischer und Breitenbach 2013: 335). Da sie eng an die Wirkungsweise etablierter Arzneien anknüpfen, gehen sie mit geringeren Risiken einher als „‚first in class' drugs" (Hopkins u. a. 2007: 574). Klinische Studien zu letzteren haben schon stattgefunden; Firmen können sich bei der Entwicklung von *me-toos* daher auf die Ergebnisse der Forschung ihrer Konkurrenz stützen. In einem *Business*-Handbuch ist diesbezüglich die Rede von *chemical innovation*:

> It is not surprising that companies turn to „chemical innovation" in drug development. It is a business formula borrowed from car companies. Chemical innovation is an elegant name for making use of a clinically validated target. The target has been validated by the other company's approved drug. Most helpfully, the other company's trial also shows you how to – or how not to – conduct your own clinical trial. […] The risk is smaller as the biology has already been proven (Bartfai und Lees 2006: 41).

Der Gegenstandsbereich, der in der Arzneimittelforschung als „die Biologie" bezeichnet wird, ist im Normalfall die große Unbekannte: Die Frage, auf welche krankheitsrelevante Zielstruktur wie eingewirkt werden kann und wie der Organismus darauf reagiert. Wenn Firmen sich nur noch um – so der Akteursjargon – „die Chemie" kümmern müssen, also darum, in einer etablierten Substanzklasse einen weiteren Wirkstoff zu entwickeln, sind Kosten und Risiken meist geringer.

Abgesehen davon sprechen auch pharmakologische Gründe dafür, dass sich viele Firmen in denselben Marktsegmenten drängen: Die Anzahl der bekannten Targets ist überschaubar, vor allem diejenige solcher Targets, deren Relevanz für eine bestimmte Erkrankung sicher feststeht (vgl. ebd.: 40f.). Angesichts des Wettbewerbs zwischen Pharmakonzernen, deren For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schung größtenteils auf dieselben Zielmoleküle fokussiert, überrascht es nicht, dass häufig ähnliche Wirkstoffe für ähnliche Indikationen entwickelt werden. Komplett neuartige Medikamente sind die Ausnahme; und wenn doch ein solches zugelassen wird, kommen meist rasch vergleichbare Produkte von Konkurrenten auf dem Markt. Die Pharmazeuten Tamas Bartfai und Graham Lees erläutern dies unter der Überschrift „Exclusivity isn't what it used to be":

> When Imperial Chemical Industries (ICI) first came out with a beta-blocker in England, the company benefited from it for 11 good years. It was the only antihypertensive; there was no other. Since then, the exclusive time in the market that any drug company has seen has been reduced enormously. This is because the Pharma industry has grown tremendously, while the number of targets to work on hasn't. When the new anti-inflammatory target Cycloxygenase 2 (COX-2) was discovered, the first of the new class of analgesics, the COX-2 inhibitors (Celebrex, Vioxx) enjoyed only three months of exclusivity (ebd.: 40).

Folgerichtig empfehlen die Autoren, schnell zu sein: Sobald Gerüchte über ein vielversprechendes neues Target im Umlauf seien, gelte es, alles daranzusetzen, als erster ein entsprechendes Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Wenn Konkurrenten zuvorkommen, bleibe nur, rasch mitzuziehen: „If you missed being first and someone has already had a new innovative drug approved – one that will not become generic for a decade or more – try to come up with your own chemical version fast" (ebd.: 41). Ein wichtiges Ziel ist, der Konkurrenz nicht ganze Marktsegmente zu überlassen. Wenn aus diesem Grund viele Firmen Wirkstoffe in denselben Substanzklassen entwickeln, führt dies zwangsläufig dazu, dass deren Neuheitsgrad eher gering ist, selbst dann, wenn sie eine bis dahin unbekannte Molekülstruktur aufweisen. Die Einschätzung eines Synthesechemikers des Unternehmens zu einem Trend, dem weite Teile der Industrie vor einigen Jahren gefolgt waren, lautete ähnlich:

> X3: [D]ie Pharmaindustrie ist ja auch so, die will bestimmte Strukturklassen, von denen sie wissen, sie können das [, was sie wollen], und dann stürzen [sie] sich drauf. [...] Also, die kucken untereinander, wenn man sich die Strukturen so ankuckt, die kucken auch untereinander unheimlich ab, nicht? Sie passen nur auf, dass es sich patentrechtlich nicht überschneidet, aber ansonsten / [...] [D]as war [so] bei der Kinase, was *Cancer* betrifft, das war so eine Zeit lang, die das hochaktuell war [...], und jeder hat da so einen Kinase-Inhibitor auf den

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Markt gebracht. Aber wenn man die Strukturen so alle nebeneinanderlegt, wo ist da wirklich was Neues gewesen (lacht) (X3, 10.2.2012, P3)?

Firmen wie das Unternehmen bieten in bestimmten Nischen hingegen gerade das, was in Pharmakonzernen mitunter zu kurz kommt: Ungewöhnliche Moleküle, die nicht nur Altbekanntes variieren, z. B. komplexe, neuartige Grundstrukturen von Naturstoffen. Die Frage des Neuheitsgrads lässt sich dabei in Bezug auf Substanzklassen wie auch innerhalb dieser aufwerfen. Hinsichtlich seines Vorhabens, eine *library* von Derivaten auf der Grundlage eines Makrozyklus – eines großen ringförmigen Moleküls – zu entwickeln, betonte dies mein Gesprächspartner ausdrücklich:

> X3: [E]s gibt ja [schon] Makrozyklen, die auch eine entsprechende Wirkung haben, also das ist kein Neuland, aber die sind eben doch anders als die, die wir machen. Wir würden da schon ein bisschen, ich sage mal, vielleicht sogar attraktiver sein als das Herkömmliche (ebd.).

„Attraktiver" erschienen ihm die teils ungewöhnlichen Moleküle, auf die sich sein Arbeitgeber spezialisiert hat. Insofern sie von etablierten Mustern abweichen, bringen sie ein größeres Innovationspotenzial mit sich. Zugleich ist bisweilen mehr medizinalchemische Optimierung nötig, bis sie die üblichen Anforderungen an Wirkstoffe erfüllen. Manche Pharmakonzerne würden solche Verbindungen noch vor dem *Screening* aussortieren, da sie großen Wert auf einen kontinuierlich hohen Durchsatz an zu testenden Substanzen legen. Dies setzt voraus, dass nicht einzelne besonders komplexe oder reaktionsfreudige Verbindungen die penibel durchgetakteten, im großen Maßstab angelegten *Screening*-Kampagnen aufhalten oder durcheinanderbringen, indem sie z. B. schwer zu interpretierende Ergebnisse liefern, wofür einige Naturstoffe geradezu berüchtigt sind (vgl. Strohl 2000: 40).

Neben der Größe ist die Positionierung in der Wertschöpfungskette entscheidend für die Spielräume, über die Anbieter verfügen, wie auch für die Zwänge, denen sie ausgesetzt sind. Firmen, welche sich auf die Entwicklung präklinischer Leitstrukturen beschränken und keine klinischen Studien durchführen, haben so die Möglichkeit, anderweitig größere Risiken einzugehen und z. B. auf weniger alltägliche Verbindungen zu fokussieren. Schließlich werden Leitstrukturen ohnehin meist weitermodifiziert, bevor womöglich ein darauf basierender Wirkstoff klinisch getestet wird; anfängliche Zielsetzungen können sich verschieben. Daher gibt es für Anbieter wie das Unternehmen keinen Grund, sich mit etablierten Wirkstoffklassen zufriedenzugeben. Steht die Diversifizierung der Bibliotheken von Kunden im Vordergrund, wäre es sogar widersinnig, komplexe Naturstoffe

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

wegen des anschließend damit verbundenen zusätzlichen Aufwands im Voraus auszumustern. Die Anfangsphase der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung, d. h. die Wirkstoffentdeckung, eröffnet somit zum Teil größere Spielräume als spätere Phasen.

Allerdings stoßen diese Spielräume an Grenzen – es ist wohl kein Zufall, dass die erwähnte Makrozyklus-*library*, als ich nachfragte, noch nicht verkauft war. Erwartungshaltungen, wie Wirkstoffe beschaffen sein sollten, bleiben wirkmächtig; Substanzen, die den üblichen Parametern nicht entsprechen, haben es nicht leicht, wie attraktiv sie auch sein mögen. Dennoch warnte der Leiter der Forschungsabteilung davor, jeglicher neuen Entwicklung zu folgen, und empfahl ein gewisses Maß an Eigenständigkeit und Gelassenheit. Selbstverständlich müsse man auf Veränderungen der Nachfrage reagieren; aus diesem Grund werde z. B. verstärkt an Makrozyklen gearbeitet, die gerade ein „heißer Trend" seien (X1, 13.1.2014, P554). Zugleich sei Vorsicht angebracht, wenn viele Anbieter auf dieselbe Tendenz setzten: Bis vor Kurzem hätten alle Kunden möglichst kleine Moleküle gewollt, nun seien mit den Makrozyklen auch größere Substanzen beliebt, doch weder sei früher alles falsch gewesen noch nun alles richtig (vgl. ebd.). Kein Trend garantiert einen Verkaufserfolg, vor allem dann nicht, wenn eine neue Tendenz etablierten Prioritäten – im vorliegenden Fall der Präferenz für kleine Moleküle – widerstrebt. Für spezialisierte Anbieter gilt es abzuwägen, in welchem Maße sie eigene Schwerpunkte setzen können statt branchenweiten Trends zu folgen. Nischen in der Frühphase der pharmazeutischen Forschung bieten Spielräume hinsichtlich der bearbeiteten Ansätze, Indikationen und Substanzen, wenn auch um den Preis der Abhängigkeit von finanzkräftigen Kunden und Kooperationspartnern.

2.3 Molekularer Reduktionismus als Prämisse der Naturstoffchemie und pharmazeutischen Forschung

Bei allen Differenzen zwischen Nischenanbietern, die in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung spezialisierte Ansätze verfolgen, und großen Pharmakonzernen, die sich um die Zulassung und Vermarktung von Medikamenten bemühen: So gut wie alle Akteure im Feld der Naturstoffchemie und der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung eint eine grundlegende Annahme, die sich als „molekularer Reduktionismus" bezeichnen lässt – die epistemologische wie auch handlungsleitende Prämisse, dass die Molekülstrukturen chemischer Verbindungen deren Eigen-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schaften bestimmen. Was über Eigenschaften und Wert von Biomaterialien entscheidet, ist in dieser Sichtweise ihre Zusammensetzung aus einzelnen Verbindungen und deren Aufbau auf molekularer Ebene. Diese Annahme prägt nicht nur die Nachfrage nach Naturstoffen, sondern die gesamte heutige Arzneimittelforschung und – weiter gefasst – die zeitgenössischen Naturwissenschaften im Allgemeinen.

Zur Veranschaulichung sei auf eine Aussage eines ehemaligen Mitarbeiters verwiesen; dieser charakterisierte den Ansatz, aus Biomaterialien Reinsubstanzen zu isolieren und aus diesen Wirkstoffe zu entwickeln, wie folgt:

> X5: [I]ch bin persönlich, ich bin ja Chemiker und bin ein Kind und Freund der Schulmedizin, die aber nicht alle Wahrheit, Weisheit tatsächlich sein muss. Also, ich fühle mich immer sehr wohl, wenn ich weiß: Das ist das biologische Target, das ist das Molekül, das macht dies, und dann das ist die Konsequenz. [...] Wenn ich also [...] von einer biologischen Hypothese ausgehe: Ich möchte irgendetwas, was einen Rezeptor bei 5ng pro Liter oder Milliliter inhibiert, dann können Sie normalerweise relativ klar schon zu einem Punkt kommen: Was in der Soße ist die aktivste Substanz, die diesen Effekt hat (X5, 3.8.2011, P7)?

Mein Gesprächspartner beschwor nicht nur die besondere Wirkmächtigkeit definierter Reinsubstanzen und führte sie auf molekulare Mechanismen zurück, in Abgrenzung von der „Soße", um die es sich bei Extrakten handle. Darüber hinaus stellte er einen Bezug zur „Schulmedizin" – im Deutschen oft synonym mit „Biomedizin" gebraucht – her, die in Verbindung mit der Chemie als Referenzpunkt in Anspruch genommen wird.[27] Vorab möchte ich daher den Begriff der Biomedizin erläutern, dessen konzeptuelle Hintergründe dem hier diskutierten molekularen Reduktionismus teils übergeordnet sind.

Mit dem Sammelbegriff Biomedizin werden medizinische Wissensgebiete und Handlungsfelder bezeichnet, die sich besonders stark auf biolo-

27 Zugleich gestand er die Grenzen dieses Ansatzes ein, der keineswegs in allen Fällen erfolgreich sei; er sprach der Phytomedizin, die auf Extrakte statt auf Reinsubstanzen setzt, nicht ihre Existenzberechtigung ab: „So einfach ist die Welt nicht! [...] Beim Johanniskraut wird es so sein, dass (..) das, was man später beim Patienten erlebt, nicht das Ergebnis [der Wirkung] einer Einzelsubstanz auf einem einzelnen biologischen Ding ist" (X5, 3.8.2011, P7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gische und biochemische Erkenntnisse stützen (vgl. Mulinari 2014: 1).[28] Biomedizinisches Wissen wird in der Regel durch experimentalwissenschaftliche Praktiken im Labor generiert und durch diese legitimiert, nicht etwa unter Berufung auf die Erfahrung, die ÄrztInnen in der Ausübung ihres auch als Heilkunst verstehbaren Berufs erlangen (vgl. Strasser 2014: 11). In biomedizinischer Sicht gilt die Klinik lediglich als Kontext, in welchem im Labor gewonnene Erkenntnisse angewandt werden, wenngleich sich die ohnehin wenig tragfähige Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und Anwendung schlecht auf die Produktion von Wissen z. B. über neue Wirkstoffe übertragen lässt, in deren klinischer Phase Forschung und Therapie unvermeidbar zusammenfallen (vgl. ebd.: 12). Unterscheidet man zwischen experimenteller, klinischer und sozialer Medizin, herrschen in der modernen Biomedizin experimentalwissenschaftliche Ansätze vor, obwohl deren Dominanz niemals absolut war (vgl. Quirke und Gaudillière 2008: 443). Häufig wird angenommen, dass das Zeitalter der Biomedizin mit dem Bedeutungszuwachs von Physiologie und Bakteriologie in der Medizin des 19. Jahrhunderts anbrach und seit Mitte des 20. Jahrhunderts durch eine Molekularisierung der Medizin geprägt wird (vgl. ebd.: 441ff.). Aufgrund der Nähe zur naturwissenschaftlichen Experimentalforschung wird der Begriff „Biomedizin" oft synonym für „die aktuelle Hochschulmedizin" (Roelcke 2003: 119) gebraucht und „auf das Arbeitsfeld der ‚molekularen Medizin', das durch die Begriffe Humangenetik, Molekularbiologie und Immunologie markiert ist" (ebd.), bezogen. Mitunter ist die Rede von einem biomedizinischen Paradigma, das – vereinfacht, aber nicht falsch gesagt – eine Fokussierung auf physiologische Prozesse statt auf Lebensstilfragen und sozioökonomische Lebensumstände impliziere, einen strikten Dualismus von Körper und Geist voraussetze sowie therapeutische, insbesondere medikamentöse Eingriffe gegenüber nicht-pharmakologischen und nicht-medizinischen Maßnahmen privilegiere (vgl. Neresini und Viteritti 2014: 5ff.). Derart verstanden, hat die Biomedizin, vor allem die „molekulare Medizin", mittlerweile „eine solche Hegemonialstellung im System der Wissenschaften [...] erhalten, daß sich selbst die Verfechter ‚alternativer' Heilweisen entweder im Sinne eines unmittelbaren Gegensatz, oder auch positiv zur Verstärkung der eigenen Legimita-

28 Für einen Rückblick auf die Verwendung des Begriffs in der Wissenschafts- und Medizingeschichte siehe Löwy (2011). Bruchhausen zeichnet nach, wie der Begriff im Laufe der Zeit reifiziert wurde und den Charakter eines vage definierbaren biomedizinischen Systems annahm (vgl. 2010: 505).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tion auf die aktuellsten der Biowissenschaften beziehen“ (Roelcke 2003: 119).

Folgerichtig sind die epistemologischen Grundlagen biomedizinischer Forschung durch ihren universellen Anspruch charakterisiert, der sich in der Suche nach biochemischen und molekularbiologischen Erkrankungsmechanismen widerspiegelt – Mechanismen, welchen in den Wissenschaften gemeinhin naturgesetzartige und dauerhafte Gültigkeit zugeschrieben wird (vgl. Strasser 2014: 19). Eine Biomedizin, die derartigen Mechanismen nachspürt, sie in Genen oder Molekülen lokalisiert und ihnen die Verantwortung für Krankheitsphänomene beimisst, vertritt einen Reduktionismus, der im Gegensatz zu eher holistischen Ansätzen steht, welche stärker auf die Komplexität von Interaktionen zwischen Organismen und ihrer Umwelt achten (vgl. ebd.).[29] Allem medizinischen Pluralismus zum Trotz bildet dieser Reduktionismus die Grundlage heutiger Gesundheitssysteme in weiten Teilen der Welt. Er prägt das System von professionell durchgeführter, institutionell sanktionierter und staatlich regulierter Diagnose und Therapie und ist dessen Referenzsystem schlechthin (vgl. Roelcke 2003: 118ff.).

Die pharmazeutische Industrie ist von demselben molekularen Reduktionismus gekennzeichnet. Vor diesem Hintergrund kann die Isolierung von Naturstoffen mit definierter Molekülstruktur als plausibler Ansatzpunkt gelten, um Bausteine und Ideen für die Forschung zu erschließen. Im Unterschied zu Reinsubstanzen erscheinen Biomaterialien und Extrakte hingegen als konfuse, ungeordnete Anhäufungen einer Vielzahl zunächst unbekannter Bestandteile. In unbearbeiteter Form stellen sie für Pharmafirmen meist unerwünschte Ressourcen dar. Wenn, wie Gaudillière betont, in der Arzneimittelforschung seit Mitte des 20. Jahrhunderts ein „molecular paradigm“ vorherrscht, überrascht es nicht, dass sich dies ebenfalls auf die Beziehungen zwischen Pharmaindustrie und Substanzanbietern auswirkt (2014: 413). Nischenanbieter, die reine Naturstoffe gewinnen, folgen somit auch Anforderungen seitens ihrer Kunden in der Pharmabranche. Der molekulare Reduktionismus, welcher die Naturstoffchemie durchzieht, überlagert sich mit der Nachfrage seitens der Industrie und stellt eine Voraussetzung für die Anschlussfähigkeit und Absatzmöglichkeiten der angebotenen Produkte dar.

---

29 Strasser betont, dass sich in der Geschichte der Medizin und der Biologie bis in die Gegenwart gleichwohl eine wechselvolle Spannung zwischen reduktionistischen und holistischen Erklärungsmustern ausmachen lasse, keine lineare Entwicklung (vgl. 2014: 19).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Extrakte zu erwerben, kommt für die meisten Pharmafirmen nicht infrage. Hierfür lassen sich mehrere Gründe anführen; Faktoren, welche die Aussichten beeinträchtigen, Extrakte als Rohmaterialien zu nutzen, wie auch solche, die es erschweren, Extrakte als profitable Heilmittel zu vermarkten. Als Ausgangsmaterialien passen sie nicht zu automatisierten Testverfahren. Der erhöhte Aufwand, der bei der Arbeit mit Extrakten aus prozessbedingten Hindernissen resultiert, hat Folgen für die Nachfrage seitens der Pharmaindustrie, wie ein Mitarbeiter des Unternehmens darlegte:

> I: Aber jetzt im Pharmabereich denkt Ihr nicht an Extrakte oder Mischungen?
> X1: Naja.
> I: Weil es kann ja durchaus auch Synergien in Mischungen [geben], die man mit Reinsubstanzen eben nicht in jedem Fall reproduzieren kann?
> X1: Ja, ähm, das kommt für klassische Pharmaunternehmen nicht infrage! Die wollen Reinsubstanz haben. Die wollen normalerweise, in den allermeisten Fällen, synthetisch machbare Reinsubstanzen haben, die auch wirklich optimiert sind und bestimmte Probleme, die der Naturstoff mit sich bringt, nicht mehr haben (X1, 11.1.2013, P43).

Gelten sogar reine Naturstoffe als schwer zu bearbeiten, wird nachvollziehbar, dass Extrakte äußerst schlechte Chancen haben, Käufer in der Pharmabranche zu finden. Anbietern wie Kunden ist zwar klar, dass mit Reinsubstanzen die Matrix-Effekte von Extrakten – Synergien mehrerer Verbindungen – oft nicht reproduziert werden können; und nicht immer gelingt es, die Effekte eines Extraktes auf eine spezifische Substanz zurückzuführen. Ein häufig genanntes Beispiel ist das Johanniskraut (vgl. Wahlberg 2008: 52f.): Trotz intensiver Bemühungen und jahrelanger Forschung ist bisher keine Einzelverbindung bekannt, die für dessen Wirksamkeit zur Behandlung leichter Depressionen verantwortlich ist. Unterstellt man, dass das Zusammenwirken mehrerer Bestandteile ausschlaggebend ist, stellt sich zudem folgende Frage: Verstärken sich – separat betrachtet schwache – Effekte mehrerer Substanzen in einem additiven Sinne, so dass es an sich möglich wäre, eine überschaubare Anzahl an Verbindungen zu bestimmen, die für eine erwünschte Aktivität unerlässlich sind? Oder handelt es sich um eine Synergie im engeren Sinne, bei der das Ganze mehr ist als die Summe der Einzelteile, wodurch die Suche nach Einzelwirkstoffen hinfällig würde (vgl. ebd.)?

Für die Entscheidung für oder gegen Extrakte ist es jedoch egal, wie diese Frage beantwortet wird. Aus Sicht der Pharmaindustrie ist die Möglich-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

keit, dass Inhaltsstoffe Matrix-Effekte zeigen können, kein Vorzug, sondern ein Nachteil von Extrakten. Genauer gesagt: Dass Aktivitäten, die beim *Screening* von Extrakten ermittelt werden, bei der Auftrennung in Einzelverbindungen verloren gehen können, wird keineswegs als Grund betrachtet, Extrakte als Ausgangspunkt der Forschung zu nutzen. Ganz im Gegenteil: Um dieses Risiko zu vermeiden, verzichten die meisten Firmen gänzlich darauf, Extrakte zu testen. Komplexe Wechselwirkungen sind im Normalfall nicht willkommen, die Zielvorgabe steht von vornherein fest: Jegliche Aktivität ist einer Einzelsubstanz mit definierter Molekülstruktur zuzuordnen. Mit entsprechend hohem Zeitaufwand sei dies in den meisten – obgleich nicht allen – Fällen möglich, so ein Interviewpartner, doch bei Extrakten „[habe ich] immer [zusätzliche] Klimmzüge, die ich machen muss" (X5, 3.8.2011, P7). Auf Aktivitäten von Extrakten angesprochen, stellen Pharmafirmen seiner Erfahrung nach umgehend folgende Frage und antizipieren damit eine Erwartungshaltung, die ihnen alternativlos erscheint: „Was ist die Einzelsubstanz und wie schnell komme ich zu dieser Einzelsubstanz? Ist der Weg deutlich schwieriger, dann bleibe ich da weg" (ebd.). Ob es *überhaupt* möglich ist, in einem Extrakt einzelne aktive Inhaltsstoffe zu identifizieren, ist zweitrangig; stärker ins Gewicht fällt der im Vergleich zu anderen Ansätzen größere Aufwand. Angesichts dessen sind die Nachteile von Extrakten klar erkennbar; mein Gesprächspartner illustrierte dies mit einem fiktiven Szenario:

> X5: [D]ie Überlegung [ist], was teste ich denn eigentlich? Teste ich ein komplexes Gemisch, einen Extrakt aus einer Pflanze, und suche dann später: Was ist das aktive Prinzip? Oder mache ich halt vorher die Trennung [...]? Wenn ich erst später teste, hat das den Nachteil / […] wenn ich eine Bank habe mit fünf Millionen Proben […], die teste ich an einem Rezeptor X, und habe dann am Ende 278, die über einer vorher gelegten *threshold* sind, und […] Sie haben da jetzt 15 Extrakte dabei, und das andere sind definierte Moleküle. Da können Sie jetzt mit den definierten Molekülen sofort weitermachen, also: „Das will ich nicht – die will ich weiterentwickeln", so. Und jetzt haben Sie 15-mal: „Ich habe jetzt hier einen Extrakt und weiß gar nicht, was da drin ist". [D]as [sind] im Zweifelsfall jetzt erstmal einige Wochen Arbeitszeit, bis ich dann weiß: „Was ist denn das gewesen, was hier aktiv ist?" Da sind die anderen lange weit voran. Ja, also insofern ist da die Entscheidung relativ schnell, so etwas nur dann zu machen, wenn es keine der Einzelsubstanzen zum Beispiel gewesen ist, die aktiv war (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Einzelverbindungen bilden somit den Vergleichsmaßstab für sämtliche Ansätze; einer ihrer Vorzüge gegenüber Extrakten ist, dass man damit „sofort weitermachen“ kann, wie es im Zitat heißt. Über pragmatische Belange hinaus verdeutlicht diese Aussage, in welchem Maße einzelne Moleküle in der Pharmaforschung als Referenz jeglicher Aktivität vorausgesetzt werden: Einen „Extrakt aus einer Pflanze“ als „komplexes Gemisch“ zu bezeichnen, ist nur sinnvoll, wenn ausschließlich Einzelverbindungen als unvermischt oder rein gelten. Dienen hingegen – wie in der Phytopharmazie oder bei Nahrungsergänzungsmitteln – Biomaterialien oder deren Herkunftsorganismen als Bezugspunkte, ist dann die Rede von einem Gemisch, wenn z. B. Extrakte mehrerer Pflanzenspezies gemeint sind.

Für weite Teile der Pharmaindustrie kommen Extrakte nicht nur als Rohmaterialien kaum in Betracht. Auch als mögliche Therapeutika sind sie für die meisten Firmen unattraktiv, abgesehen von Phytopharmazieherstellern, die auf dieses Marktsegment spezialisiert sind. Mein Gesprächspartner betonte dies kategorisch: „[E]ine Pharmafirma, ob groß oder klein, wird heute nicht mehr darauf abzielen, einen neuen Extrakt auf den Markt zu bringen“ (ebd.). Er vertrat die Ansicht, dass Extrakte nicht einmal im engeren Sinne als Medikamente zählen können; zur Begründung verwies er auf die rechtlichen Rahmenbedingungen dafür, was als Heilmittel zugelassen werden kann:

> X5: [A]lso ich sage mal, neu zugelassen als Arzneimittel [...] wird überhaupt gar nix mehr [an Phytopharmaka; Anm. K.A.]. Das sind bestimmte traditionelle Dinge, die es lange gibt […]. Arzneimittel sind das nicht, sondern Arzneimittel sind ein[e] oder mehrere wohldefinierte Substanzen in genauer Zusammensetzung, die neu zugelassen werden. [...] Das ist auch eine Sache des rechtlichen Rahmens (ebd.).

Etwas später unterhielt ich mich mit einem Universitätsprofessor über die Aussichten der Phytotherapie; das Gespräch war hilfreich, um zu verstehen, wie pflanzliche Heilmittel zugelassen werden und wie sich dies auf die Nachfrage seitens der Industrie auswirkt. Jeder Apothekenbesuch zeigt schließlich, dass zahlreiche pflanzliche Präparate erhältlich sind, obgleich deren genauer rechtlicher Status unter Verbrauchern häufig für Verwirrung sorgt, wie in der Literatur hervorgehoben wird (vgl. Veit 2014). Insofern wäre es überraschend, wenn tatsächlich „überhaupt gar nix mehr“ neu zugelassen würde, wie in der obigen Aussage unterstellt wird. Wörtlich genommen ist dies mitnichten der Fall – Produkte, die Pflanzenextrakte enthalten, können zugelassen werden und als Arzneimittel gelten. Doch unterscheiden sich die Bedingungen für eine Zulassung von denjenigen, die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

für Heilmittel mit Einzelverbindungen als Wirkstoffen gelten. Es handelt sich um eine andere Produktkategorie:

> X13: [D]er Gesetzgeber hat sich da ganz clever aus der Affäre gezogen. Sie haben im Arzneimittelgesetz zwei Arten von Therapierichtungen, das ist die Schulmedizin – chemische Substanzen, eindeutig charakterisiert – und Sie haben die besonderen Therapierichtungen. Zu den besonderen Therapierichtungen gehört Homöopathie, Anthroposophie, die nichts mit naturwissenschaftlicher Relevanz zu tun haben – aber es gehört auch die Phytotherapie dazu. Und bei der Phytotherapie wird definiert, dass der Wirkstoff […] der Extrakt [ist], in seiner ganzen Komplexität, während eben sonst die Wirkstoffe eine einheitliche Substanz sind […]. Und bei den Phytotherapeutika sagt man: […] „Der Extrakt ist der Wirkstoff". Der muss so gut nach bestem Wissen und Gewissen charakterisiert sein, es gibt enge Grenzen, da gibt es Leitstoffe, die man eben bestimmen muss, die dann [erlauben zu] sagen: „Die Qualität ist okay" oder „sie ist eben nicht okay" (X13, 25.10.2011, P27).

Die Zulassung pflanzlicher Arzneien als solche ist folglich nicht das Problem. Der Professor berichtete mir nicht umsonst von Versuchen seiner Arbeitsgruppe, „neue Phytopharmaka, wo der Wirkstoff eben der Extrakt ist, so zu charakterisieren, dass sie auch zulassbar sind, was im Prinzip möglich ist" (ebd.). Die Schwierigkeiten liegen auf einer anderen Ebene, welche die geschäftlichen Aussichten von Firmen direkt betrifft: „Phytotherapeutika sind nicht mehr erstattungsfähig. Es gibt nur drei Phytotherapeutika, die noch erstattungsfähig sind, alle anderen sind nicht mehr erstattungsfähig" (ebd.). Extrakte wie gesetzlich gefordert zu charakterisieren, sei „kein Problem", aber „sehr teuer" (ebd.). Dies wird zu einem beinahe unüberwindbaren Hindernis, wenn Krankenkassen PatientInnen die Kosten für pflanzliche Heilmittel nicht erstatten, auch nicht für solche, die zuvor den kostspieligen Zulassungsprozess einschließlich klinischer Studien durchlaufen haben. Firmen, die Phytopharmaka entwickeln möchten, stehen vor einem Dilemma:

> X13: [D]ie meisten Firmen wollen nicht die klinischen Versuche bezahlen, die notwendig sind, die eben leicht in siebenstellige Bereiche gehen, wenn sie dann ein Produkt hinterher haben, was sie eben nicht wie ein neues Synthetikum die 50-er Packung für 200 Euro in der Apotheke verkaufen können, sondern ein Phytotherapeutikum. Wenn's hoch kommt, können Sie vielleicht 30 Euro dafür verlangen, aber nicht 200, und deswegen können Sie die Kosten, die in dem Produkt

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> stecken, für die Zulassung, durch die klinischen Tests insbesondere / die würden Sie nie wieder erlösen können, und dann wäre das ein Verlustgeschäft. Deswegen werden kaum noch neue Phytotherapeutika zugelassen, weil die Firmen gar keine Zulassungsanträge stellen, weil sie sagen: „Das ist nicht rentabel" (ebd.).

Firmen bleibe daher fast nur, „andere Wege" zu gehen, z. B. Extrakte für Nahrungsergänzungsmittel zu verarbeiten (ebd.); eine weitere Möglichkeit ist, sogenannte traditionelle pflanzliche Arzneimittel anzubieten, die nur registriert, aber nicht zugelassen werden müssen, sofern ein Traditionsbeleg möglich ist. Dafür genügt es, durch wissenschaftliche Literatur die langfristige medizinische Nutzung – mindestens 30 Jahre lang, davon wenigstens 15 in der EU – eines Präparates für Indikationen, die nicht ärztlich beaufsichtigt werden müssen, sowie dessen Unbedenklichkeit nachzuweisen (vgl. Veit 2014: 44).

Beide Optionen lassen sich indes kaum mit den Methoden und dem Angebotsspektrum der Pharmaindustrie in Einklang bringen. Dies zeigt sich am Zulassungsverfahren für herkömmliche Arzneimittel, also für all diejenigen, die nicht der Kategorie „besondere Therapierichtungen" angehören: Es wird mehr oder weniger explizit vorausgesetzt, dass Wirkstoffe Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur sind. Daraus können für Projekte, in denen Bestandteile von Biomaterialien genutzt werden, Schwierigkeiten resultieren. Mein Gesprächspartner nannte z. B. ein Kooperationsvorhaben, welches darauf abzielte, einen Naturstoff zu entwickeln, der als Zusatztherapeutikum dienen sollte, um teure Zytostatika niedriger dosieren zu können. In dem Projekt wurde mit einem Industriepartner zusammengearbeitet, da schon vor der ersten Phase klinischer Studien Mengen gefragt waren, die seine Forschungsgruppe nicht selbst aus Pflanzenmaterial isolieren konnte. Die Partnerfirma versuchte, die Substanz in Pflanzenzellkulturen herzustellen, ein Verfahren, das sie schon seit Jahren anwandte, um in Fermentationstanks Taxol aus darin kultivierten Nadeln von *Taxus Chinensis* zu gewinnen. Die Anforderungen für klinische Studien betrafen nicht nur die Menge des Wirkstoffs; sie bezogen sich ebenso auf die Form, in der dieser vorliegen musste – als Einzelsubstanz mit geklärter Molekülstruktur:

> X13: [W]enn man ein erstes klinisches Prüfmuster für die erste Anwendung am Menschen [haben will], setzt der Gesetzgeber sehr hohe Hürden an: Das sollte eine klar identifizierbare, charakterisierbare Substanz [sein], die eben unter allen Bedingungen immer die gleichen Eigenschaften hat, und eben eine Identität, eine Einheit aufweist. [...]

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> [W]ir können das zwar gewährleisten, aber wir isolieren im Milligrammmaßstab, und wenn man so ein Prüfmuster haben will, dann muss man das schon so, sagen wir, etwa [im] Kilogrammmaßstab haben, und das kann die Universität nicht leisten, da muss man sich mit Firmen ins Benehmen setzen (X13, 25.10.2011, P27).

Die Kriterien für klinische Prüfmuster stellen freilich nur in spezifischen Kontexten eine Hürde dar; im erwähnten Beispiel deshalb, weil eine universitäre Arbeitsgruppe sich darum bemühte, einen Naturstoff in Kooperation mit einer Firma weiterzuentwickeln. Statt den Wirkstoffkandidaten auszulizenzieren, beabsichtigte die Forschergruppe, weiterhin an der Entwicklung beteiligt zu sein. Dafür war es erforderlich, den Abgrund zwischen unterschiedlichen Vorgehensweisen und Skalen zu überbrücken – auf der einen Seite akademische Forschung, in deren Rahmen neue Naturstoffe in geringer Menge und mit niedrigem Durchsatz isoliert sowie ausführlich untersucht werden; auf der anderen Seite industrielle Produktions- und Testprozesse sowie Zulassungsverfahren, in die bestimmte Anforderungen bezüglich der Quantität und Qualität von Wirkstoffen implementiert sind.

Aus Sicht der Pharmaindustrie stellt die Verfügbarkeit von Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur weniger ein Hindernis dar, sondern beinahe ein Ausschlusskriterium: Sind Inhaltsstoffe von Biomaterialien nicht in dieser Form lieferbar, besteht oft kein Interesse. Nur unter dieser Voraussetzung wird angenommen, dass ein Wirkstoff, wie es im Zitat heißt, „eine Identität, eine Einheit aufweist"; als Garant und Referenzsystem stabiler, unter keinerlei Umständen variierender Eigenschaften gilt der Aufbau auf molekularer Ebene. Zudem bevorzugen die meisten Firmen Substanzen, die sie ohne Schwierigkeiten in größerer Menge produzieren bzw. bestellen können, idealerweise auf synthetischem Wege, bzw. im Fall nicht ohne Weiteres synthetisierbarer Naturstoffe über Nischenanbieter. Die Pharmabranche hat sich ausdifferenziert: Als Ausgangspunkt der Forschung dienen im Normalfall Reinsubstanzen; Extrakte werden fast ausschließlich in der Phytopharmazie genutzt. Kaum ein Unternehmen ist in beiden Bereichen tätig: Bei Naturstoffen und Extrakten handelt es sich um Ressourcen, die je nach Industriesegment auf verschiedene Art und Weise verarbeitet und vermarktet werden. Für Firmen, die sich nicht auf pflanzliche Heilmittel spezialisiert haben, sind Extrakte ungeeignete Rohmaterialien für die Forschung und uninteressant als mögliche Arzneimittel. In der heutigen Pharmaindustrie sind Prozesse und Produkte durch eine Verengung auf Zusammenhänge und Strukturen auf molekularer Ebene gekennzeichnet.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Im diachronen und synchronen Vergleich verschiedener Vorgehensweisen in der Arzneimittelforschung wird dies leicht erkennbar. Um alternative oder ältere Ansätze zu beschreiben, dienen in der Literatur Aspekte dessen, was hier als molekularer Reduktionismus bezeichnet wird, häufig als Kontrastfolie. So grenzen Pordié und Gaudillière Verfahren, die in der heutigen indischen Ayurveda-Industrie gebraucht werden, um neue pflanzliche Arzneimittel zu erfinden und zu vermarkten, von einem molekularen Paradigma ab, das die Arzneimittelforschung seit Mitte des 20. Jahrhunderts geprägt habe (vgl. 2014: 59). Überlieferungen zu traditionellen Heilpraktiken im Sinne eines *reformulation regime* als Grundlage für die Entwicklung von Arzneien zu nutzen, stehe im Gegensatz zu einem Modell, das in Bezug auf Pflanzen wie auch ayurvedisches Wissen ausschließlich reduktionistisches Interesse an Einzelsubstanzen zeige:

> The reformulation strategies of traditional preparations promoted by Indian firms and researchers are in their essence foreign to the chemical-screening model [...].[...][T]he purpose is less to purify the active principles than to exploit the properties of polyherbal compositions. [...][T]his regime consists in reformulating and simplifying ayurvedic medicinal compositions in order to create new „traditional" drugs for the biomedical disorders of an international as well as Indian clientele [...][,][i]n the name of a more „holistic" medicine, which is more sensitive to individual variations and less focused on the purity and properties of isolated molecules (ebd.: 59 & 61).

In welchem Maße Kenntnisse über den molekularen Aufbau von Substanzen und körperlichen Zielstrukturen gefragt sind und wie versucht wird, auf dieser Ebene zu intervenieren, spielt somit eine wichtige Rolle, um Ansätze voneinander abzugrenzen.

Welche Bedeutung Wissen und Eingriffsmöglichkeiten zukommt, die auf Molekülstrukturen Bezug nehmen, hängt wiederum von diversen Kontexten und Entscheidungen ab. Klar ersichtlich wird dies bei Betrachtung historischer Fallbeispiele zum Gebrauch pflanzlicher Materialien in der Pharmaindustrie: Gaudillière verwendet den Begriff „molecular reductionism" z. B. in einem Beitrag zur Pflanzenheilkunde im frühen 20. Jahrhundert (2013: 86). Er analysiert darin, wie ForscherInnen der Phytopharmaziefirma Madaus sich bemühten, die Bestandteile von Extrakten auf molekularer Ebene zu bestimmen und das so gewonnene Wissen als Hilfsmittel zur Standardisierung pflanzlicher Arzneien zu nutzen. Über diesen Schritt hinaus gingen sie nicht, obwohl es ihnen möglich gewesen wäre – das, was Gaudillière als „chemische Strategie" beschreibt, blieb ein Gegen-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

modell zu dem Ansatz, den Madaus verfolgte. Statt Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur zu nutzen, wurden Extrakte bevorzugt, obgleich diese teils über ihren Gehalt an einzelnen Alkaloiden ausgewählt und definiert wurden; eine Vorgehensweise, die Gaudillière über ihre Präferenz für „botanical complexity" charakterisiert (ebd.: 83ff.). Messbare Einzelsubstanzen waren nichts als einer unter mehreren Indikatoren für die Qualität von Extrakten. Doch ist dies nicht gleichbedeutend mit einer nur unvollständigen Hinwendung zu einer molekularen Redefinition pharmazeutischer Aktivität; vielmehr galten molekulare Analysemethoden in diesem Fall lediglich als ergänzende Mittel zum Zweck der Qualitätskontrolle. Zum endgültigen Nachweis und zur Standardisierung der Wirksamkeit dienten stattdessen Testverfahren an Versuchstieren. Zudem wurde daran gearbeitet, Prozeduren zur Herstellung von Mischungen und Extrakten sowie zur Kultivierung von Heilpflanzen zu mechanisieren und zu vereinheitlichen, um deren stabile Zusammensetzung und Wirksamkeit sicherzustellen. Hierfür gänzlich auf Einzelverbindungen zu setzen, erschien Madaus ungeeignet, was Gaudillière nicht als erklärungsbedürftiges Versäumnis interpretiert, sondern als Strategie, die das Unternehmen wählte: Aufgrund ihrer Synergieeffekte wurden Extrakte und Mischungen als Reinsubstanzen überlegen betrachtet; denn jeder Heilungsvorgang im Körper erfolge nicht über isolierte Wirkmechanismen, so die Überzeugung, sondern im Zusammenspiel diverser Kräfte und Einflussfaktoren (vgl. ebd.: 78f.). Forschungsverfahren zu industrialisieren, ging bei Madaus teilweise damit einher, das Methodenarsenal der Chemie als Hilfsmittel zu gebrauchen; im Vordergrund stand indes das Anliegen, die Herstellung von Extrakten bzw. Extraktmischungen sowie biologische Testprozeduren zu standardisieren und zu mechanisieren. Wissen zum molekularen Aufbau reiner Verbindungen war dabei behilflich, aber keineswegs unverzichtbar (vgl. ebd.: 92). Gleichwohl habe das Zusammentreffen industrieller Produktionsweisen, einzelner chemischer Methoden, alternativer medizinischer Ansätze und überlieferter *materia medica* indirekt zu einem historischen Prozess beigetragen, den Gaudillière als Molekularisierung von Pflanzenextrakten bezeichnet (vgl. ebd.: 85). Das Fallbeispiel Madaus verdeutlicht, dass im Umgang mit Biomaterialien eine große Bandbreite an Vorgehensweisen denkbar ist. Ob Reinsubstanzen oder Extrakte verwendet werden und ob die Molekülstrukturen aktiver Inhaltsstoffe bekannt sind, spielt zweifellos eine bedeutende Rolle; je nach Kontext sowie abhängig von Hintergründen und Zielen der beteiligten Akteure kann aber variieren, was damit einhergeht. Es gibt keinen Automatismus, der dafür sorgt,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dass alles Weitere einen vorherbestimmten Verlauf nimmt, sobald Reinsubstanzen isoliert und Molekülstrukturen geklärt sind.

Angesichts dessen ist Vorsicht gegenüber historiografischen Narrativen angebracht, die einseitig darauf abstellen, dass die Möglichkeit, reine Pflanzensekundärstoffe zu isolieren, zwangsläufig einen radikalen Einschnitt bildete. Der Pharmaziehistoriker Christoph Friedrich unterstreicht so ausdrücklich, dass die Suche nach aktiven Inhaltsstoffen, vor allem Alkaloiden, eines der entscheidenden Leitmotive der Arzneimittelforschung war und im 19. Jahrhundert „der Nachweis, dass es möglich ist, aus Arzneidrogen Wirkstoffe zu isolieren und dass diese basische Stoffe darstellen, eine Wende in der Arzneimitteltherapie [einleitete]" (2010: 106). In einer Tabelle verzeichnet er, wann und von wem wichtige Alkaloide erstmals isoliert wurden; er legt somit nahe, dass diese Entdeckungen zu bedeutsamen Veränderungen führten (vgl. ebd.: 105). Die Entstehung der Pharmaindustrie sowie Fortschritte in der chemischen Analytik und Synthese, einschließlich der Fähigkeit, Strukturformeln zunehmend präzise zu bestimmen, bezeichnet er hingegen als Entwicklungen, durch welche die genannte Wende nur „sekundiert und geprägt wurde" (ebd.: 106). Aus einer Makroperspektive erlauben die Aspekte, die Friedrich in den Vordergrund stellt, eine brauchbare Periodisierung historischer Dynamiken; ein genauer Blick auf einzelne Fallbeispiele offenbart jedoch Abweichungen von diesem groben Muster.

Ein weniger lineares Modell der historischen Abfolge von Forschungsheuristiken entwirft Walsh (siehe Abschnitt 2.1.1): Sie postuliert drei aufeinanderfolgende Paradigmen, die freilich nebeneinander koexistieren können: „In Kuhn's and Dosi's analyses, an old paradigm is *replaced* by a new one […]. In drug discovery, however, the synthetic paradigm never *replaced* the extractive one: they co-existed, side by side in the search processes of the drug firms" (2004: 194). Ihre Beschreibung des *extractive paradigm* passt indes nur bedingt zu Ansätzen und Rahmenbedingungen, welche die zeitgenössische Naturstoffchemie prägen. Walsh scheint vorauszusetzen, dass Bestandteile von Biomaterialien weiterhin so verwendet werden, wie es seit dem 19. Jahrhundert üblich war – indem Extrakte untersucht und anschließend aktive Inhaltsstoffe gewonnen werden (vgl. ebd.: 193). Anbieter von reinen Naturstoffen, Fraktionsbibliotheken oder Kollektionen von Derivaten lassen sich kaum in ihr Modell einordnen. Zwar hebt sie hervor, dass sich teils Mischformen verschiedener Paradigmen herausgebildet hätten, u. a. bei der halbsynthetischen Abwandlung oder Herstellung von Naturstoffen (vgl. ebd.: 194). Lediglich anzunehmen, dass Paradigmen koexistieren und sich vermischen können, unterschätzt den-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

noch, wie systematisch und gezielt mindestens seit der Jahrtausendwende z. B. daran gearbeitet wird, strukturelle Merkmale von Naturstoffen als Ausgangspunkt für die Gestaltung synthetischer *libraries* zu nutzen. Fragestellungen, Ziele und praktische Probleme, die Walsh als typisch für das *synthetic paradigm* ansieht, prägen auch den Umgang mit Inhaltsstoffen von Lebewesen – mindestens ebenso sehr wie diejenigen, die Walshs Extraktionsparadigma kennzeichnen (vgl. ebd.: 193). Auf die Gegenwart und jüngere Vergangenheit übertragen läuft Walshs Modell Gefahr, die Differenzen zu überschätzen, die synthesechemische Ansätze von solchen trennen, die auf Naturstoffe zurückgreifen.

Abhilfe verspricht ein Begriff, der ausdrücklich erdacht wurde, um die Offenheit von Entwicklungspfaden zu erfassen – *drug trajectories*: Wie oben erläutert schlägt Gaudillière vor, die Flugbahnen von Arzneien oder Wirkstoffen nachzuvollziehen, ohne davon auszugehen, dass sich stets historische Wendepunkte oder trennscharf abgrenzbare Paradigmen ausmachen lassen (vgl. 2005b). Folgerichtig kritisiert er einige übliche Sichtweisen auf die Geschichte der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung im 20. Jahrhundert als verkürzt. Eine Vereinfachung stellt für ihn so die Annahme dar, dass neue Heilmittel fast ausnahmslos auf Kenntnissen zu den Molekülstrukturen neu entdeckter Substanzen basierten; eine Sichtweise, die er als *chemical model* bezeichnet. Er beanstandet, dass durch dieses Narrativ eine grobe Stoßrichtung, welche die Zielsetzungen vieler, doch nicht aller Pharmafirmen widerspiegle, verabsolutiert werde – von Isolierung bzw. Synthese über Strukturaufklärung und synthetische Bearbeitung zum *Screening*. Zwar werde dieser Weg häufig verfolgt, doch handelt es sich um ein Idealbild, welches keineswegs das gesamte Spektrum an Verfahren und Produkten abdeckt. Aus dem Blick gerate, was diesem Ideal nicht entspreche:

> For instance, drugs have not always been chemicals for which purity, homogeneity, simplicity of composition, and specificity of use were considered important criteria. They were – and are – often products of, or preparations from, living organisms whose variability was not necessarily just a problem but could also be an asset of clinical importance (ebd.: 605).

Zusammenhänge zwischen *biologicals* und *chemicals* lassen sich mit Gaudillière nicht durchweg über Einzelfälle hinaus verallgemeinern: Es gelte, graduelle Unterschiede nicht zu absoluten Gegensätzen zu überhöhen; Übergänge seien mitunter fließend. Zugleich sollten Differenzen nicht eingeebnet werden, denn viele Entwicklungspfade wiesen Eigenheiten auf, die für

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

pflanzliche Arzneien bzw. solche mit definierten Einzelwirkstoffen typisch seien.[30]

Es bleibt die Frage, ob das von Gaudillière in Bezug auf frühere Zeiten als vereinfachendes Zerrbild kritisierte Narrativ inzwischen angemessener ist, anders gesagt: Ob sich der Abgrund zwischen *biologicals* und *chemicals* in der jüngeren Vergangenheit nicht tatsächlich vertieft hat. Insofern die Dominanz des Hochdurchsatz-*Screenings* seit den 1990-er Jahren die Rahmenbedingungen zugunsten einfach handhabbarer Reinsubstanzen verschoben hat, liegt nahe, dass dies der Fall ist. Doch so sehr die Verfügbarkeit von Einzelverbindungen mit bekannter Molekülstruktur heute eine fast unhintergehbare Voraussetzung für die Wirkstoffentdeckung bildet: Dies sollte nicht im Sinne einer *von vornherein gegebenen* Differenz zwischen grundsätzlich verschiedenartigen Stoffen gedeutet werden. Gaudillières Einwände gegenüber linearen Narrativen in der Pharmaziegeschichte helfen vielmehr, das Augenmerk darauf zu richten, wie und in welchen Kontexten Bestandteile von Lebewesen bzw. synthetische Verbindungen zu Ressourcen für die Forschung *gemacht und als solche genutzt werden*. Mit wie viel Aufwand dies einhergeht, zeigt auch meine Fallstudie.

Die Vorherrschaft des *chemical model* in der Pharmaforschung ist somit nicht absolut und nur vor dem Hintergrund kontingenter historischer Dynamiken verständlich. Diverse Fallbeispiele verdeutlichen, wie flexibel WissenschaftlerInnen und Firmen – je nach Situation, Zielsetzung, Prämissen und verfügbaren Mitteln – in diversen Konstellationen unterschiedliche Ressourcen und Verfahren auf der Grundlage verschiedenster Biomaterialien nutzten (vgl. z. B. Schwerin u. a. 2013). Gaudillière unterstreicht dies in einem Beitrag zur Forschung an Steroidhormonen durch eine Gruppe um den Nobelpreisträger Adolf Butenandt am Kaiser Wilhelm Institut für Biochemie Ende der 1930-er Jahre. Butenandt arbeite mit der Schering AG zusammen, um Steroidpräparate auf den Markt zu bringen, d. h. mit einem Pharmaunternehmen im engeren Sinne, nicht einer

30 „Biological drugs should not, however, be taken to mean the opposite of chemical drugs. Indeed, in many instances the transition between extracts and artificially synthesized, pure, compounds was smooth, the difference being a matter of time and place. Furthermore, the same preparations, such as penicillin, could in one setting be viewed (and handled) as a biological while in another context as a chemical. Although they might not reflect any essential differences, the material, scientific, medical, and legal trajectories of contemporary biological drugs nonetheless exhibit specific traits. Biologicals were often more complex, more difficult to handle, and less standardized than the chemical drugs“ (Gaudillière 2005b: 606).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Phytopharmaziefirma wie Madaus. Nichtsdestotrotz blieben die Steroide *biologicals*: Ihr molekularer Aufbau war geklärt, doch wurden sie dauerhaft aus enormen Mengen an männlichem Urin gewonnen, also aus hochgradig variablen biologischen Rohmaterialien, die Anlagen und spezialisierte Extraktionsverfahren im industriellen Maßstab erforderlich machten. Die Qualität und Verfügbarkeit der nötigen Ressourcen hing von Bedingungen ab, die wenig bis nichts mit synthesechemischen Kapazitäten und Molekülstrukturen zu tun hatten; es handelte sich um einen „preparative style of work" (Gaudillière 2005a: 641). Steroide zu isolieren, erschien Schering sinnvoller, als daran zu arbeiten, reine Einzelverbindungen zu synthetisieren, was schlichtweg als zu teuer erachtet wurde (vgl. Gaudillière 2004: 175). Synthetische Verfahren kamen im Umgang im Steroiden gleichwohl zum Einsatz, um zu Forschungszwecken Derivate herzustellen oder Wirkstoffe ausgehend von im Urin enthaltenen Androgenen halbsynthetisch zu produzieren (vgl. Gaudillière 2005a: 621). Das Ideal der Vollsynthese blieb aus unternehmerischer Sicht präsent, doch wurde es nicht um jeden Preis angestrebt:

> Within the pharmaceutical culture, synthesis remained the industrialist's dream for achieving cheaper and larger production. Choice between extraction and synthesis however remained a local affair depending upon available processes, cost assessments, and knowledge claims. […] The biochemical utopia thus did not mean total synthesis, but the rational use of chemical reactions in order to transform naturally given steroids into more efficient or cheaper compounds. In other words, the aim would not be total synthesis, but systematic production of derivatives, and a rational use of partial synthesis (Gaudillière 2004: 175).

An dieser Konstellation hat sich bis in die Gegenwart wenig geändert, so sehr sich die synthesechemischen Fähigkeiten und dabei behilflichen Technologien verbessert haben mögen. Wenn eine Totalsynthese nicht möglich oder zu kostspielig ist, werden bis heute ähnliche Argumente abgewogen, obgleich Unternehmen inzwischen dazu neigen, sich rasch gegen Substanzen zu entscheiden, die nicht mit vertretbarem Aufwand synthetisierbar sind. Die Frage ist daher weniger, ob grundsätzliche Differenzen zwischen *biologicals* und *chemicals* bestehen und ob Wirkstoffe sich synthetisieren lassen oder isoliert werden müssen – sondern vielmehr, wie und unter welchen Bedingungen verfügbare Ressourcen erforscht, bearbeitet und vermarktet werden können. Was Gaudillière in Bezug auf *biologicals* betont, gilt für jegliche Art von Wirkstoffen: „The notion of biologics is [...] less a

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

problem of natural versus artificial ontology, than of socio-technical order" (2013: 62). Nicht umsonst zählen heutzutage technische, sozioökonomische und regulatorische Rahmenbedingungen zu den Faktoren, die dazu geführt haben, dass sich das Spektrum gefragter Wirkstoffe weitgehend auf Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur verengt hat.

Ob Extrakte oder Reinsubstanzen als Ausgangspunkt der pharmazeutischen Forschung dienen, ist folglich nur eines unter mehreren Kriterien und determiniert keinesfalls alle weiteren Handlungsspielräume. Dies zeigt Gaudillières oben genannter Beitrag zur Phytopharmazie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts: Neben Madaus beschäftigt er sich mit dem französischen Unternehmen Dausse; dieses bevorzugte ebenso Extrakte gegenüber Einzelverbindungen, abgesehen davon unterschieden sich beide Firmen aber in vielerlei Hinsicht. Was Gaudillière anhand zweier Fallbeispiele als „culture of preparation" beschreibt, ist noch besser im Plural zu verstehen – als Vielfalt an Ansätzen im Umgang mit Extrakten (2013: 70). Indes lässt der Gebrauch von Extrakten größere Spielräume zu als der reiner Naturstoffe. Diese stellen vergleichsweise stärker verarbeitete Ressourcen dar: Trennungsprozesse wurden bereits solange wiederholt, bis es nichts mehr zu trennen gibt, sofern Einzelverbindungen als Maßstab gelten. Trennungs- und Analyseverfahren oder Lösungsmittel auszuwählen, ist anschließend nicht mehr nötig. Insofern nehmen Reinsubstanzen nachgelagerten Akteuren Entscheidungs- und Auswahlprozesse ab; unter mehreren Optionen wählen zu *können*, heißt schließlich auch, Entscheidungen treffen zu *müssen*. Gerade in der Frühphase der Forschung kann dies unerwünscht sein. Daher entspricht es ausdrücklich den Absichten von Anbietern wie auch Käufern reiner Naturstoffe, übermäßige lokale oder methodische, sozusagen ‚firmenkulturelle' Besonderheiten zu vermeiden. Weit verbreitete *Screening*-Plattformen geben ebenso Standards vor und schränken für Substanzanbieter die Bandbreite potenziell rentabler Ansätze ein. Besser gesagt: Deren Vielfalt wird auf eine Weise reduziert, die durch die Industrialisierung von Testverfahren und die Asymmetrien zwischen verschiedenen Akteuren geprägt ist. Für kleine Firmen, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien aufbereiten, bedeutet dies, dass sie – im Unterschied zu Phytopharmaziefirmen, die selbst an Endkunden verkauften – von den Präferenzen der Großindustrie abhängig sind. Wie oben erläutert: Eine gewisse Vielfalt an Produkten und Methoden wird von *Big Pharma* geschätzt, aber nur in dem Maße, in dem Substanzen mit Hochdurchsatztests kompatibel sind. Im derzeitigen Umfeld heißt das: Gefragt sind fast ausschließlich Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur. Ich will also nicht sagen, dass ‚kulturelle' Spezifika oder, vorsichtiger ausgedrückt, cha-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

rakteristische Formen des Umgangs mit Biomaterialien und Wirkstoffen in der Pharmaforschung keine Rolle mehr spielen, seit Moleküle als epistemische Bezugspunkte und bevorzugte Interventionsebenen vorherrschen – die Naturstoffchemie ist ebenso wenig ‚kulturlos' wie der Gebrauch von Extrakten in der Phytopharmazie. Doch ist die Naturstoffchemie durch ihre Ausrichtung auf industrielle Testverfahren gekennzeichnet, was nur wenig Spielraum bezüglich der gefragten Produkte lässt. Abweichungen gibt es hauptsächlich im Hinblick darauf, welche Eigenschaften von Substanzen untersucht werden; dass Moleküle die Ebene bilden, auf der sämtliche Prozesse ansetzen, steht außer Frage.

Vor diesem Hintergrund wird klar, in welchem Maße die historischen Dynamiken, auf welche der Begriff der Molekularisierung Bezug nimmt, Begleiterscheinungen der Verbreitung industrieller Verfahren und Organisationsmodalitäten in der Forschung waren. Viele WissenschaftlerInnen wurden in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu *invisible industrialists* – zu Nutzern und Produzenten industriell fabrizierter Güter wie auch zu Forschungsmanagern (vgl. Gaudillière 2004: 171f.). Besonders ausgeprägt war dieser Trend in den Lebenswissenschaften, vor allem deshalb, weil neue Instrumente, die zuvor in der Physik und Chemie genutzt wurden, zunehmend Anklang in Biologie und Pharmakologie fanden (vgl. ebd.: 172). Hierdurch vervielfältigten und erweiterten sich die Möglichkeiten, Biomaterialien in ihre Bestandteile auf molekularer Ebene zu zerlegen und diese zu untersuchen, was wiederum Auswirkungen darauf hatte, welchen Forschungsfragen und Methoden Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Die Folgen dieser Entwicklung machten sich weit über den Bereich dessen, was als Molekularbiologie bekannt werden sollte, hinaus bemerkbar:

> Molecularization is often viewed as synonymous with studies of genetic material, DNA, and protein synthesis. This is a narrow understading of the postwar transformation, which equates molecular and molecular biology. More broadly viewed as a form of knowledge taking macromolecules and cellular chemical processes as fundamental levels of explanation and top targets of intervention, molecularization affected the biological as well as the medical sciences. The process dealt with small as well as large molecules, with hormones and antibiotics as well as insulin, hemoglobin, or DNA (ebd.: 171f.).

Auch jenseits der Molekularbiologie kann man somit von Molekularisierung und molekularem Reduktionismus sprechen. Das Unternehmen geht einem Mitarbeiter zufolge z. B. keinerlei molekularbiologischen Forschung nach (vgl. X1, 24.4.2014, P557); Moleküle als „fundamental levels

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

of explanation and top targets of intervention“ spielen gleichwohl eine grundlegende Rolle als Rahmen für sämtliche Verfahren und Ziele.

Wenn die Forschung zu Zusammenhängen auf molekularer Ebene sich mehr und mehr als industriell organisiertes Vorhaben herauskristallisiert hat, vermag nicht zu überraschen, dass die Art und Weise, *wie* dies geschieht, also wie Prozesse koordiniert werden und Akteure miteinander interagieren, weitreichende Auswirkungen hat. Vor diesem Hintergrund werden einige der Unstimmigkeiten erklärbar, die sich ergeben, wenn man versucht, die heutige kommerzielle Naturstoffchemie in Walshs Modell einzuordnen. Walsh nimmt an, dass Forschungsverfahren und -technologien sowie organisatorische und administrative Modalitäten zu „techno-economic paradigm[s]“ gekoppelt seien; dies werde vor allem dann sichtbar, wenn Veränderungen in beiden Bereichen zusammenfielen (vgl. 2004: 202). Derartige Konstellationen seien für die Pharmaindustrie charakteristisch; bezüglich der ersten beiden ihrer drei Paradigmen hebt sie folgende Aspekte hervor:

> Extraction of alkaloids was bound up with the creation of pharmacies – new small firms to make and sell the active principles of medical plants. […] One of the most important organizational changes that took place shortly before the synthetic paradigm began to appear was the establishment of the in-house research laboratory in the German dyestuffs industry. […] The synthetic paradigm in *drug discovery* was, therefore, inextricably linked to one of the most important *organizational* innovations of the century, the in-house research laboratory, which revolutionized the way in which firms competed and changed their technological bases, and made innovation a much more firm-specific and cumulative process (ebd.: 201f.).

Was Technologien, Fragestellungen und Methoden anbelangt, sind in der Naturstoffchemie inzwischen Elemente von Walshs erstem und zweitem Paradigma miteinander verschmolzen. In organisatorischer Hinsicht überwiegen indes Ähnlichkeiten zu dem, was Walsh als „molecular design paradigm“ bezeichnet, einem dritten Paradigma, das sie in den Jahrzehnten seit etwa 1980 verortet (vgl. ebd.: 194ff.). Im Fall spezialisierter Naturstoffanbieter überlagern und vermischen sich alle drei ihrer Paradigmen.

Ist dies der Fall, bleibt die Frage, wie Walsh zu der Annahme kommt, das derzeitige Paradigma sei durch das Zusammentreffen von *molecular design* und *network firms* geprägt (vgl. ebd.). Wie sich Organisationsstrukturen der Pharmaindustrie im Laufe der vergangenen Jahrzehnte zu netzwerkartigen Beziehungsgeflechten gewandelt haben, analysiert Walsh prä-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zise; in mehreren Tabellen zeichnet sie ganze Sequenzen von Ausgründungen, Beteiligungen und Übernahmen nach (vgl. ebd.: 207ff.). Deren Korrelationen zu bestimmten Forschungsmethodologien und Technologien arbeitet sie aber nur bedingt überzeugend heraus: Unter *molecular design* fasst Walsh sämtliche Verfahren zusammen, die seit den 1980-er Jahren unter den Rubriken *biotechnology* und *information and communications technologies* propagiert und entwickelt wurden (vgl. ebd.: 195ff.). Automatisierte Synthese- und Testprozeduren wie die kombinatorische Chemie und das *High-Throughput-Screening*, die sie diesem Paradigma zuordnet, sind nur vor dem Hintergrund dieser technologischen Neuerungen denkbar; sie sind *per definitionem* computergestützt und auf ausreichende Rechenkapazitäten angewiesen. Allerdings werden sie üblicherweise nicht zu den Ansätzen gezählt, auf die mit dem Stichwort des Design Bezug genommen wird – ganz im Gegenteil: Von *rational design* bzw. rationalem Wirkstoffdesign wird dann gesprochen, wenn Wirkstoffe „auf der Basis von Wissen über das Zielmolekül gezielt entworfen werden" (Adam 2008: 50). Rationales Wirkstoffdesign setzt Vorwissen voraus und geht auf Fortschritte in der Biochemie und Molekularbiologie seit den 1970-er Jahren zurück (vgl. ebd.); insofern liegt Walsh richtig. Doch bilden Hochdurchsatztests und *Combichem* in epistemologischer Hinsicht eher eine *Abwendung* von rationalen Vorgehensweisen als deren Intensivierung (siehe Abschnitt 2.4). Sie zählen zu den zufallsbasierten Suchstrategien, die in den Vordergrund traten, nachdem das rationale Wirkstoffdesign die zunächst geweckten Erwartungen nicht erfüllen konnte; es handelt sich um grundverschiedene Ansatzpunkte (vgl. ebd.: 52ff.). Walsh überschätzt demnach Reichweite wie Bedeutung von Verfahren, die im engeren Sinne einem Design-Paradigma zugerechnet werden können. Die Spannung zwischen zufallsbasierten und rationalen Strategien erwähnt sie beiläufig, löst sie jedoch umgehend wieder auf, indem sie eine Konvergenz beider Vorgehensweisen in der heutigen Pharmaforschung unterstellt (vgl. Walsh 2004: 197). Im Vergleich zu Forschungspraktiken, die für die organische Chemie typisch waren und Walsh zufolge das synthetische Paradigma prägten, stand seit Ende der 1970-er Jahre ein ganzes Set an neuartigen Aspekten im Vordergrund: Neue Fertigkeiten, Instrumente, Produktionsmethoden, Rohmaterialien, Probleme sowie Lösungsansätze (vgl. ebd.). Doch hatte all dies nicht in erster Linie mit *designspezifischen* Anforderungen und Möglichkeiten zu tun.

Es mag sein, dass Walsh lediglich eine unglückliche Bezeichnung für ihr drittes Paradigma gewählt hat; in diesem Fall wäre es unangemessen, *molecular design* mit rationalem Wirkstoffdesign gleichzusetzen und ihre Engführung gegenwärtiger Forschungspraktiken auf diesen spezifischen An-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

satz zu kritisieren. Völlig unberechtigt scheint der Kritikpunkt aber nicht zu sein. Bedeutsam ist gerade, dass eine netzwerkartige Organisationsstruktur sich in der *gesamten* Pharmaindustrie durchgesetzt hat und für kleine Firmen die Umstände prägt, unter denen sie ihre Produkte anbieten können – unabhängig davon, ob sie auf Extrakte, Naturstoffe, kombinatorische Bibliotheken oder rational entworfene Wirkstoffe setzen. „Distributed Innovation Processes" (ebd.: 209) gab und gibt es diesseits wie jenseits von *molecular design*.

Die Organisationsstruktur der Pharmaindustrie führt folglich dazu, dass Ansätze und Produkte zahlreicher Anbieter verschiedener Ressourcen für die Forschung ständig verglichen werden. Einen wichtigen Bezugspunkt hierfür bilden Merkmale, die mit dem molekularen Aufbau von Wirkstoffen, Rezeptoren, Enzymen und sonstigen Bestandteilen von Lebewesen zu tun haben. Aus dem Blickwinkel der Vergleichbarkeit finden sich Moleküle im Zentrum diverser heterogener Konstellationen. Um Moleküle herum werden Beziehungen ausgehandelt, ein Vorgang, den die WissenschaftshistorikerInnen Soraya de Chadarevian und Harmke Kamminga als „Molekularisierung" bezeichnen. In ihrer Einleitung zu einem Sammelband, der sich der Molekularisierung in Biologie und Medizin widmet, definieren sie den Begriff wie folgt:

> The identification, production, circulation and uses of molecules in biological research and in the explanation and treatment of diseases created new links between the laboratory, the clinic and industry. We introduce the term „molecularization" to describe the creation and transformation of these alliances. […] [W]e use molecularization to refer to practices centred on molecules, and focus on the interactions between different social groups in the creation and transformation of these practices (1998: 1f.).

Molekularisierung als prozesshaftes Geschehen zu deuten, durch das Zusammenhänge vermittelt, gefestigt und verschoben werden, hilft nicht nur bei der Analyse historischer Entwicklungen. Auf zeitgenössische Fallbeispiele übertragen schärft der Begriff den Blick dafür, wie grundlegend solche Dynamiken die Pharmaindustrie weiterhin prägen. Nicht umsonst kann die obige Definition beinahe so gelesen werden, dass sie als vage Umschreibung der Leistungen des Naturstoffunternehmens erscheint: Als Prozess, durch den Eigenschaften von Biomaterialien, Wirkstoffen und Zielstrukturen auf die molekulare Ebene übersetzt und zum Gegenstand von Forschungsprojekten und geschäftlichen Transaktionen werden.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Vor diesem Hintergrund erscheint das von Walsh postulierte *molecular design*-Paradigma in anderem Licht. Walsh betont insbesondere den Aspekt des Designs von Wirkstoffen; betrachtet man ausgehend von ihren Überlegungen, in welchem Kontext über spezifische Sets von Molekülen Beziehungen konstituiert werden, ist ihr Hinweis auf die Verknüpfung von Forschungspraktiken und Organisationsstrukturen indes höchst aufschlussreich. Wie und mithilfe welcher Ressourcen Zusammenhänge zwischen Akteuren etabliert, aufrechterhalten oder verändert werden, wirkt sich auf Arbeits- und Wertschöpfungsbedingungen aus; erst recht in einer Industrie, die netzwerkartig aufgebaut ist und in der Test- und Entwicklungsprozesse oft über mehrere Firmen verteilt sind. So finden sich Naturstoffanbieter nicht zuletzt aufgrund von *Screening*-Verfahren, die einen hohen Durchsatz priorisieren, in einer Lage, die ihre Handlungsspielräume einengt; da sie von der Nachfrage großer Pharmaunternehmen abhängen, sind sie gezwungen, ihre Produkte an die gebräuchlichen Testsysteme anzupassen. Der Begriff der Molekularisierung stellt mithin nicht auf vermeintlich feste Eigenschaften bestimmter Materialien ab; vielmehr rückt er Beziehungen und Praktiken in den Vordergrund (vgl. de Chadarevian und Kamminga 1998: 2). Auf welche Charakteristika von Molekülen Bezug genommen wird und wie Zusammenhänge zwischen Akteuren konstituiert werden, ist dabei eine zentrale Frage. Welche Produkte eine Firma anbietet und woraus sie diese herstellt, ist nicht *per se* entscheidend, sondern gewinnt in konkreten Praktiken an Bedeutung. Diese Sichtweise ähnelt Gaudillières Vorschlag, spezifische *drug trajectories* zu untersuchen, ohne Differenzen zwischen *biologicals* und *chemicals* zu verabsolutieren.

Doch inwiefern lässt sich im Hinblick auf die Naturstoffchemie von molekularem Reduktionismus sprechen, wenn Abgrenzungen verschwimmen und nicht ausschließlich auf die genutzten Materialien fokussiert wird? Dies mag widersprüchlich erscheinen; allerdings sind gerade fließende Übergänge und offene Möglichkeitsspektren besser nachvollzuziehen, wenn sie prozesshaft verstanden werden, also mit Blick auf die Zirkulation, Umwandlung und Verwertung spezifischer Materialien und Daten in konkreten Zusammenhängen. Anders gesagt: Lebens- und Krankheitsphänomene, insbesondere die Wirkungen der Bestandteile von Pflanzen oder Mikroorganismen, systematisch auf Interaktionen zwischen Molekülen engzuführen, ist ein Reduktionsvorgang, der als Spielart der Molekularisierung gedeutet werden kann. Über epistemologische Prämissen und anderweitige Überzeugungen hinaus, welche allgemein für Biomedizin und Chemie charakteristisch sind, beruht dieser Reduktionsprozess auf einer elaborierten Verflechtung wiederholt vollzogener Praktiken; immer wie-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der wird ausgewählt, aufgetrennt, gemessen und identifiziert (siehe Abschnitt 3.3.2). Falls diese Aussage nicht zu weit geht: Reduktionistische Praktiken gerinnen so zum Kern von Geschäftsmodellen und einer ganzen industriellen Nische. Um Reduktionismus handelt es sich, insofern großer Aufwand betrieben wird, um die Diversität biologischer Materialien – in all ihrer Vielfalt, die auf Lebensvorgänge und wandelbare ökologische Zusammenhänge zurückgeht – zu überwinden und sie auf jene Bestandteile zu verdichten, die sich am leichtesten standardisieren lassen und der pharmazeutischen Forschung als Bezugspunkte dienen: Einzelsubstanzen mit definierter Molekülstruktur. Auf diese Ebene überführt wird Diversität sehr geschätzt und kann in Form einzelner Naturstoffe oder ganzer Sammlungen als Ware vermarktet werden. Molekularer Reduktionismus resultiert hier aus industriell organisierten Reduktionsvorgängen: Analyse- und Produktionsschritte, welche darauf abzielen, unerwünschte Eigenschaften von Biomaterialien, vor allem ihre schwer handhabbare Komplexität und Variabilität, abzustreifen. Lebewesen auf der einen Seite und isolierte Reinsubstanzen auf der anderen stellen aus diesem Blickwinkel verschiedene Pole eines Molekularisierungsprozesses dar, doch nicht von vornherein gegensätzliche Ressourcen. Losgelöst von anderen Akteuren, insbesondere Kunden aus dem Pharmabereich, ist die Dynamik dieses Prozesses nicht verständlich. Erst durch die entsprechenden Beziehungsgeflechte werden Firmen zu dem, was sie sind, und als Akteure konstituiert. Angebot, Nachfrage, Anforderungen der Testsysteme, von vielerlei Zufällen beeinflusste Resultate von Forschungsprojekten und andere mal stabile, mal schwankende Faktoren – all dies lässt die Beteiligten nicht unverändert zurück.

Wie sind Denk- und Handlungsmuster, die auf einen molekularen Reduktionismus hindeuten, beschaffen? Strasser benennt einige typische Annahmen reduktionistischer Erklärungs- und Referenzsysteme in der Biomedizin. Er beruft sich auf den Wissenschaftsphilosophen Michael Ruse, um dreierlei Arten reduktionistischer Aussagen zu unterscheiden:

> [A]dvocates of reductionism can make at least three distinct claims:
> a) an ontological claim: the whole *is* nothing more than the sum of the parts;
> b) an epistemological claim: the whole is best *explained* by referring to the parts;
> c) a methodological claim: the whole is best *studied* by exploring the parts (2014: 20).

Welcher Status auch für reduktionistische Behauptungen beansprucht wird – stets drehen sich die Argumente um Beziehungen zwischen dem

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Ganzen und dessen Bestandteilen, wobei letzteren eine zentrale Rolle beigemessen wird. In den Lebenswissenschaften gehe damit eine Fokussierung auf Moleküle und ihre Bedeutung für Gesundheit und Krankheit einher (vgl. ebd.). Auf einzelne Moleküle als bevorzugte pharmakologische Interventionsebene zu setzen, ist freilich nur sinnvoll, wenn man voraussetzt, dass sich stabile Krankheitsentitäten identifizieren lassen, die über pathogene Mechanismen an spezifischen Targets modelliert werden können. Den Hintergrund der Fokussierung auf Einzelwirkstoffe bildet eine Prämisse, die der Medizinhistoriker Charles Rosenberg als „rigid one disease, one mechanism, one trajectory way of thinking" bezeichnet (Silverman und Rosenberg 2013: 366).[31] Insofern ist es plausibel, die Annahme eines auf molekularer Ebene verorteten Zusammenhangs zwischen spezifischen Störungen, Heilmitteln und pathologischen Mechanismen unter Berufung auf Ludwig Flecks Begriff des Denkstils als durch materielle, theoretische und semiotische Verbindungen geprägte *specificity triad* zu beschreiben (vgl. Mulinari 2014: 4ff.).

Um Strassers Kategorisierung aufzugreifen: Zumindest in epistemologischer und methodologischer Hinsicht ist die pharmazeutische Wirkstoffforschung in allen ihren Zweigen reduktionistisch. Deren „[g]emeinsamer Ausgangspunkt ist zunächst ein biochemisches Verständnis derjenigen Lebensfunktionen, die bei einer Krankheit gestört werden, sowie der kausalen Struktur der Krankheitsstörung" (Schummer 2004: 634). Über die Modellierung des „für die Krankheit entscheidenden molekularen Prozesses" und die Suche nach der „molekularen Komponente (dem Target), über deren gezielte Blockierung oder Aktivierung man den pathologischen Prozeß

31 Diese Denkweise verweist laut Strasser auf den Universalismus der modernen Biomedizin (vgl. 2014: 19): Spätestens, seit im 19. Jahrhundert die Bakteriologie bestimmte Krankheitsbilder mit der Präsenz spezifischer Erreger in Verbindung brachte, sei zunehmend der Anspruch auf universelle Gültigkeit der auf diese Weise kategorisierten Erkrankungen und biologischen Mechanismen erhoben worden. Die Entstehung der historisch alles andere als selbstverständlichen Konzeption jenseits aller Einzelfälle existierender Krankheitsentitäten beschreibt Rosenberg als „the emergence of the idea of disease specificity, the assumption that disease was not an idiosyncratic individual response to a variety of circumstances – as it was generally thought of two centuries ago – but instead an assortment of specific entities that could be conceived of as existing outside their manifestation in any particular individual, that diseases could and should be thought of as ontologically real things. This constituted a fundamental shift in Western thought" (Silverman und Rosenberg 2013: 362). In einem inzwischen zu einem Klassiker gewordenen Aufsatz erläutert Rosenberg diese „Specificity Revolution" unter dem Titel „The Tyranny of Diagnosis" (2002: 240).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

unterbinden kann", erfolgt dann ein *Screening* auf Wirkstoffe, „die mit dem Target-Molekül auf molekularer Ebene in gewünschter Weise in Wechselwirkung treten können" (ebd.). Das Unternehmen überlässt die Auswahl von Targets meist seinen Kunden und beschränkt sich darauf, Naturstoffe zu isolieren, ihre Molekülstruktur zu bestimmen und sie zum Verkauf anzubieten. Es geht den Prozess gewissermaßen von der anderen Seite her an: von derjenigen der zur Verfügung stehenden Substanzen. Doch dieser Ansatz führt Lebensfunktionen ebenso auf molekulare und biochemische Zusammenhänge zurück; ob Tests intern oder durch Kunden erfolgen und in welcher Reihenfolge dies geschieht, ist kaum von Belang. Die Prämisse, dass durch ihre Molekülstruktur definierte Substanzen an Targets, die ebenso durch ihren molekularen Aufbau charakterisiert sind, spezifische Effekte auslösen, hat auch in diesem Fall Bestand, selbst dann, wenn die für eine Wirkung verantwortlichen molekularen Mechanismen noch unbekannt sind.

Mit ontologischen Fragen hielten sich meine GesprächspartnerInnen indes höchstens am Rande auf, wie wohl die meisten praktisch tätigen Naturstoffchemiker. Äußerungen, die sich in Strassers Terminologie als epistemologischen oder methodologischen Reduktionismus einordnen ließen, hörte ich dafür regelmäßig, z. B. wenn es um Wirkungen von Substanzen ging. Darüber hinaus könnte man von prozessbedingtem Reduktionismus sprechen: Obgleich bekannt ist, dass nicht alle Aktivitäten von Extrakten auf Einzelverbindungen zurückgeführt werden können, werden Reinsubstanzen systematisch bevorzugt. Das Ganze mag mehr sein als die Summe seiner Teile; dennoch überwiegen aus Sicht der Akteure die Vorzüge aus Biomaterialien herausgelöster Inhaltsstoffe alle Nachteile, trotz des Verlusts etwaiger Matrixeffekte. Dies liegt weniger an ontologischen Prämissen, sondern daran, wie industrielle Test- und Forschungsverfahren organisiert sind. Reduktionistische Annahmen werden nicht zuletzt dann relevant, wenn sie in Standardprozessen implementiert sind und sich in Praxiszusammenhängen niederschlagen, welche die Präferenzen von Kunden widerspiegeln.

Überlegungen der Wissenschaftsphilosophen Alexander Powell und John Dupré zum Verhältnis von Molekülen und Lebewesen in der Systembiologie helfen, dieser Spannung zwischen Komplexität und Reduktion auf den Grund zu gehen. Die Autoren betonen, es sei vorschnell, von Reduktionismus zu sprechen, wenn man sich lediglich auf die Möglichkeit beruft, aus Zellen diskrete Einzelbestandteile zu gewinnen:

> In a superficial sense the isolation of the molecular components of living systems, and their characterisation as independent entities, might

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> be said to be methodologically reductionist. But that such isolation and analysis is possible at all is just a reflection of the fact that cells do, it turns out, contain relatively stable, relatively discrete functional units at the molecular scale – up to a point. Hence sometimes it can make sense to seek explanations in terms of the properties of components. This does not mean than we must grant room for any systematic epistemological reductionism, however (2009: 62).

Diese Aussage auf die Naturstoffchemie zu übertragen, bereitet keine Schwierigkeiten. Chemische Verbindungen lassen sich sogar leichter als Zellbestandteile höherer Ordnung – z. B. Organelle wie Mitochondrien oder Zellkerne, die mit *discrete functional units* gemeint sind – herauslösen und aufbewahren. Naturstoffe zu isolieren, gehört schließlich seit dem 19. Jahrhundert zu den üblichen Vorgehensweisen der organischen Chemie.

Angesichts dessen ist nicht zu übersehen, dass mancherlei vordergründig neuartige Umgangsweisen mit Bestandteilen von Organismen eine längere Vorgeschichte haben, als in der zeitgenössischen Theoriebildung oft unterstellt wird. So begründet der Soziologe Nikolas Rose seine Rede von einer „new molecular ontology of life" wie folgt: „Vitality can now be decomposed, stabilized, frozen, banked, stored, commoditized, accumulated, exchanged, traded across time, across space, across organs and species, across diverse contexts and enterprises" (2007a: 3). Doch sind die Möglichkeiten, die sich aus der praktisch umgesetzten Reduktion von Lebewesen auf die molekulare Zusammensetzung einiger ihrer Bestandteile ergeben, in der Chemie und der Pharmaforschung seit Langem bekannt und werden beinahe ebenso lange schon intensiv genutzt. Die Einsicht, *dass* sich dem Ganzen Teile entnehmen lassen und diese in isolierter Form Eigenschaften zeigen können, die nicht zutage treten, solange sie in ein größeres Ganzes eingebunden sind, ist vergleichsweise banal. Die Frage ist, *wie* konkrete Reduktionsprozesse ablaufen – welche Art von Objekten mit welchen Zielen und in welchem Kontext worauf reduziert wird und was dies zur Folge hat.[32] Diesbezüglich lassen sich teils ausgeprägte Diskontinuitä-

32 Ein analoges Argument findet sich in einer Studie zu den Ursachen des Rückgangs der Produktivität der Arzneimittelforschung. In Bezug auf den Reduktionismus, der Target-basierten Testverfahren inhärent ist, heißt es dort: „The first wave of industrialized target-based drug discovery has been, in many respects, the embodiment of such reductionism. The problem is not necessarily reductionism itself. Rather, it may be that good reductionist models have been difficult to produce, identify, and implement, so there has been a tendency to use bad ones instead" (Scannell und Bosley 2016: 14).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ten zu früheren Vorgehensweisen bei der Nutzung von Biomaterialien und Lebensvorgängen ausmachen; insofern liegt Rose richtig mit der Annahme, dass sich Handlungsspielräume verschoben haben.

Neben den Diskontinuitäten, auf die Rose abstellt, sollten Kontinuitäten im Umgang mit den Bestandteilen von Biomaterialien nicht aus dem Blick geraten. In der Fokussierung auf deren Reinheit spiegeln sich reduktionistische Sichtweisen seit Langem im Arbeitsalltag der Chemie wider. Molekularisierungsprozesse haben nicht nur die Molekularbiologie und Genomik geprägt, sondern Jahrzehnte zuvor schon die Arzneimittelforschung, für welche die Chemie ein zentraler Bezugspunkt war. Um diesem Punkt mehr historisches Gewicht zu verleihen: Der Wissenschaftshistoriker Leo Slater arbeitet die Genese der Verknüpfung zwischen Chemie und Annahmen zum Aufbau von Organismen in einem Beitrag heraus, der sich exemplarisch mit der Entwicklung synthetischer Malaria-Heilmittel im frühen 20. Jahrhundert beschäftigt. Mit einer treffenden Formulierung spricht er darin von „the conceptualization of living things as profoundly chemical in their fundamental constituents" (2008: 288). Er zeigt am Beispiel der Forschungen von Paul Ehrlich zur Funktionsweise von Wirkstoffen, wie sich neue Interventions- und Repräsentationsspielräume schaffen ließen, indem biomedizinische und biologische Zusammenhänge in praktischer wie theoretischer Hinsicht zu chemischen gemacht wurden (vgl. ebd.: 305). Slater zufolge gelang dies durch die Erkundung der Passgenauigkeit und Spezifizität von Molekülen, oft ohne detailliertes Wissen um Wirkmechanismen (vgl. ebd.: 307). Ob *fit* und *specificity* tatsächlich die zentralen Ansatzpunkte waren, mag dahingestellt bleiben. Ausschlaggebend ist, dass diesbezügliche Debatten in einem Terrain stattfanden, dessen Grenzen durch Konzepte, Analyseverfahren und Interventionsformen abgesteckt wurden, welche durch die Chemie geprägt waren; Diskussionen drehten sich u. a. um Bindungskräfte von Wirkstoffen an Rezeptoren, deren Aufbau auf molekularer Ebene ermittelt wurde (vgl. ebd.: 305ff.). Der Anwendungsbezug der Chemie bedingt zudem, dass neben den Begriffen, Instrumenten und Theorien, mit welchen sich Slater hauptsächlich beschäftigt, auch der Industrie entlehnte Organisationsprinzipien Einzug in Biologie und Medizin hielten (vgl. ebd.: 308).

Die in pragmatischem und methodologischem Sinne reduktionistische Ausrichtung spezialisierter Anbieter auf reine Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur hängt insofern mit dem disziplinären Selbstverständnis der Chemie zusammen. Nicht umsonst sieht die Wissenschaftshistorikerin Bernadette Bensaude-Vincent den im Umgang mit natürlichen Ressourcen historisch wirkmächtigen ‚Denkstil der Chemiker' durch eine Maxime ge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

kennzeichnet, die Naturstoffanbietern als Leitbild dienen könnte: „Making things and rendering them pure as artefacts is the chemist's approach to nature" (2009: 371). Historiografische und philosophische Debatten zu Realitätsverständnissen und Substanzbegriffen der Chemie stehen hier nicht im Vordergrund.[33] Bedenkt man, wie klar einige Ansätze heutiger Naturstofffirmen an Darstellungen des Denkstils der Chemie erinnern, erübrigt es sich, so hoffe ich, genauer auf dessen abstrakte Hintergründe einzugehen. Es ist daher aufschlussreich, die Nische spezialisierter Anbieter in Bezug auf handlungsleitende Traditionen zu betrachten, welche die Chemie seit Langem prägen. Wie die Reinheit und Identität von Naturstoffen definiert und bestimmt wird, hat auch mit Prämissen und Kontexten chemischer Praktiken zu tun, nicht nur mit Erwartungen seitens der Pharmaindustrie.

Dass die Chemie neben der Arzneimittelforschung *das* entscheidende Referenzsystem für Naturstoffanbieter bildet, steht außer Frage. Dafür spricht nicht nur, dass der akademische Hintergrund der meisten MitarbeiterInnen des Unternehmens in der Chemie liegt und die Naturstoffforschung als Teildisziplin der Chemie gilt. Neben Selbsteinschätzungen, in denen die Naturstoffchemie – oft ein Synonym für „Naturstoffforschung" – an erster Stelle genannt wird,[34] zeigt sich dies daran, wie das Unternehmen strukturiert ist. Abgesehen von Abteilungen, die für allgemeine geschäftliche Angelegenheiten (z. B. finanzielle oder buchhalterische Aufgaben) zuständig sind oder sich, wie es intern heißt, mit der „Biologie" (darunter fallen die Mikrobiologie und die Forschung zur Bioaktivität von Wirkstoffen) beschäftigen, entspricht die Unterteilung der übrigen Bereiche typischen Arbeitsschritten der Naturstoffchemie. Auf einer Liste, die ich anfangs erhielt, waren die Tätigkeitsfelder mitsamt den Beschäftigten sogar in der passenden Reihenfolge aufgeführt: Auf Spezialaufgaben wie Pflanzenbeschaffung und Fermentation von Mikroorganismen folgten Extraktion, Trennung, Feintrennung, Isolierung, Analytik und Strukturauf-

33 Siehe dazu u. a. Bensaude-Vincent (2008, 2011), Chang (2011), Hahn und Soentgen (2011), Klein (2012), Schummer (2008), Soentgen (2008) und den von Ruthenberg und van Brakel herausgegebenen Sammelband mit dem Titel *Stuff. The Nature of Chemical Substances*, in dem einige dieser Beiträge erschienen sind.

34 Auf die Frage, welcher Disziplin er das Unternehmen zuordnen würde, antwortete der Leiter der Forschungsabteilung wie folgt: „Naturstoffchemie machen wir auf jeden Fall, pharmazeutische F&E auch, aber vor allem, wenn es um die Weiterentwicklung von aktiven Hits geht und nicht bei der reinen Substanzproduktion. Molekularbiologie machen wir gar nicht, die Biodiversität spielt keine wirkliche Rolle – höchstens auf Marketing-Folien" (X1, 24.4.2014, P557).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

klärung; ferner waren die Synthese und die Konfektionierung von Substanzen verzeichnet. Manche MitarbeiterInnen waren bestimmten Verfahren zugeordnet, z. B. der Hochleistungsflüssigchromatografie (abgekürzt als HPLC) oder der Kernspinresonanzspektroskopie (abgekürzt als NMR, für *Nuclear Magnetic Resonance*-Spektroskopie).

Inwiefern sind in diesem Zusammenhang Traditionen und Prämissen der Chemie relevant und woran wird dies sichtbar? Der Wissenschaftshistoriker Jonathan Simon zeigt, dass Konzepte von Reinheit und Identität von Substanzen in früheren Jahrhunderten nicht zuletzt damit zu tun hatten, was überhaupt als feinste Analyseeinheit feststellbar war und wie danach gesucht wurde. Er beruft sich hierfür auf den Wissenschaftshistoriker Gaston Bachelard und dessen Vorstellung eines fabrikartigen Labors: Bachelard habe den Begriff „factory-laboratory (*usine-laboratoire*)" geprägt, um sich von der Wissenschaftsphilosophie seiner Zeit abzusetzen (2012: 86). Dieser hielt er vor, homogene reine Stoffe fälschlicherweise für etwas Natürliches zu halten; Bachelard hingegen betonte, dass Reinheit, ob in Bezug auf Elemente oder Substanzen, in der Chemie das Resultat wissenschaftlich-technischer Interventionen sei und einen beträchtlichen Arbeitsaufwand voraussetze (vgl. ebd.: 88f.). Simon erläutert dies anhand von Lavoisiers Definition chemischer Elemente als letzter zugänglicher Analyseebene; eine pragmatische, vorläufige Bestimmung, die von den verfügbaren Technologien abhing. Was als rein gilt, sei folglich eher eine materielle als eine begriffliche Frage (vgl. ebd.: 88ff.). Ein weiterer Aspekt, den Simon hervorhebt, betrifft den sozialen Charakter von Reinigungsprozessen, die kaum von einer einzelnen Person zu bewältigen seien und daher, in Bachelards Worten, industriellen Produktionslinien ähneln (vgl. ebd.). Die Chemie sei oft auf industrielle Verfahren angewiesen und auf eine erfolgreiche Anwendung ausgerichtet – in der Arbeit mit konkreten Materialien:

> Industrial production involves chemistry, but an applied practical chemistry that relies on the manipulation of materials in a way sanctioned by empirical success rather than theoretical a priori. […] What differentiates chemistry from other sciences is that it is harder to put aside the material and practical in favour of the theoretical […], as the material conditions of transforming matter always return (ebd.: 94f.).

Wenn man Simon folgt und im Anschluss an Bachelard die Chemie nicht von theoretischen Erwägungen ausgehend in den Blick nimmt, sondern „from the messy end of chemical practice" (ebd.: 96), stellt sich die Frage, was in den Praktiken, um die es geht, im Vordergrund steht. Dreht sich weiterhin alles um die Abwandlung bestimmter Stoffe oder heutzutage

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ebenso sehr darum, auf Papier und Bildschirmen Inskriptionen zu produzieren und zu verarbeiten? Schließlich hat sich, wie die Wissenschaftshistorikerin Ursula Klein unterstreicht, der Arbeitsalltag in der Chemie im Laufe der vergangenen Jahrzehnte deutlich verändert. Während in der klassischen Epoche – grob gesagt, vom 18. Jahrhundert bis Anfang des 20. Jahrhunderts – Tätigkeiten im Labor einen Großteil der Zeit einnahmen und vor allem Reaktionen von Substanzen experimentell untersucht wurden, haben sich inzwischen Modellierungen, Simulationen und Berechnungen am Computer als so bedeutsame wie zeitaufwendige Praktiken etabliert (vgl. 2012: 9f.). Die typischen Endprodukte chemischer Studien haben ebenso gewandelt; an die Stelle von bzw. neben Reaktionsprodukten, also Substanzen, welche das interpretationsbedürftige Resultat klassischer Experimente bildeten, traten zunehmend Inskriptionen, z. B. Zahlen oder Diagramme (vgl. ebd.: 11). Insofern ab Mitte des 20. Jahrhunderts klassische chemische Methoden zunehmend durch physikalische Messverfahren verdrängt wurden und ein neues Arsenal an Instrumenten Einzug hielt, gewannen zudem neue Arten von Daten an Bedeutung, z. B. solche zur Korrelation von *Peaks* in Spektren mit bestimmten Molekülgruppen (vgl. Reinhardt 2006a: 209). Der Wissenschaftshistoriker Carsten Reinhardt spricht angesichts des Ausmaßes dieses Wandels der experimentellen Arbeitsweise der Chemie gar von „the new, physical mode of chemistry" (ebd.). Allerdings sei dieser „new experimental style" eng genug mit der etablierten Kultur chemischen Arbeitens verknüpft geblieben, um in deren Kontext als lohnenswerter Ansatzpunkt zu gelten (vgl. ebd.: 234). Zugleich habe sich die Chemie, so Klein und Reinhardt, in eine Vielzahl von Subdisziplinen aufgespalten (vgl. 2014: ix). Aller Ausdifferenzierung zum Trotz und ungeachtet der Fokussierung auf Daten als *Output* der Verfahren, die sich im Zuge dieser „so-called ‚instrumental revolution'" durchsetzten (ebd.), habe sich die grundlegende Ausrichtung der Chemie freilich nicht radikal verändert:

> [C]hemistry is not merely an epistemic activity engendering data and knowledge, but also a materially intervening, productive enterprise changing nature, technology and society. […] Notwithstanding the manifold historical discontinuities in chemists' instruments, experimental techniques, methods of representation, concepts, and even ontologies, we propose that there is indeed also a shared perspective or a fixed point of reference over time: the realm of concrete material substances and their reactions (ebd.: ixf.)

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Kontinuitäten und Diskontinuitäten chemischer Arbeitsweisen haben mit deren typischem Anwendungsbezug zu tun. Wenn – neue oder althergebrachte – Verfahren in der Chemie meist produktive Interventionen darstellen, ist entscheidend, wie diese organisiert sind und welche Spielräume sie eröffnen. Lediglich festzustellen, dass der *Output* von Trennungs- und Reinigungsprozessen Inskriptionen wie auch Substanzen umfasst, ist banal. Ebenso sehr beeinflusst Möglichkeiten der Wertschöpfung, wie beide Seiten artikuliert werden: Welche Daten werden z. B. zu isolierten Naturstoffen ermittelt und welche davon werden offengelegt? Und mit welchem Durchsatz, wie zuverlässig und zu welchen Kosten werden Resultate in einer bestimmten Form generiert? Wie Technologien im Alltag die Arbeitsteilung erleichtern, Abläufe beschleunigen und zur Ausdifferenzierung möglicher Geschäftsfelder beitragen, ist nicht weniger wichtig als konzeptuelle Fragen, wenn es darum geht, die Folgen des Siegeszugs physikalischer Methoden in die Chemie zu beurteilen.

An der Bedeutung der Chromatografie und der NMR-Spektroskopie für dasjenige, was isoliert wird, lässt sich dies veranschaulichen. Denn abgesehen von praktischen Fragen, welche die Genauigkeit und Geschwindigkeit von Verfahren betrafen, unterlag auch der epistemische Status der zu analysierenden Substanzen einem tiefgreifenden Wandel. Strukturformeln, die sich nun einfacher bestimmen ließen, wurden von Gedächtnisstützen und Hilfsmitteln, die abzuschätzen halfen, welche Reaktionen im Experiment zu erwarten waren, zu einem eigenständigen Forschungsgegenstand (vgl. Reinhardt 2006a: 209). Reinhardt spricht vom „Denken in Strukturen“, das in dem Maße an Selbstverständlichkeit gewann, in dem die enge Bindung zwischen einerseits Analytik und Strukturaufklärung und andererseits chemischen Reaktionen gelockert wurde (2012: 287):

> Die neuen Technologien führten zur Ablösung vom stofflichen Paradigma, zur endgültigen Abstraktion des Strukturbegriffs, der nun als abstrahiertes Modell, als Bauplan verstanden werden konnte, ohne dass stofflich manipulierbare Mengen der Substanz zugänglich sein mussten (ebd.: 286).

Die „Technisierung von Isolierung, Identifikation und Interpretation“ habe „auf der epistemischen Ebene [...] tiefgreifende Folgen nach sich gezogen“. Ein wichtiger Grund für die „Expansion der Strukturtheorie“ sei gewesen, dass diese sich „von der klassischen Laborpraxis, der chemischen Reaktion, lösen konnte“ (ebd.: 285ff.).

Wie selbstverständlich heute mit Strukturen als abstrahierten Modellen gearbeitet wird, ohne ständig die Rückbindung zur chemischen Analyse

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

durch Reaktionen vor Augen zu haben, zeigte sich während meiner Feldforschung. Der für die Strukturaufklärung verantwortliche Mitarbeiter beschrieb seine alltägliche Routine als eine Art kniffliges Rätselspiel. Aus NMR-Spektren Schlüsse auf Strukturen zu ziehen, sei, „wie den ganzen Tag Sudoku zu spielen" (X12, 10.1.2012, P245): Er probiere aus, welche Atome wie angeordnet sein könnten, und nutze hierfür Daten, die er verschiedenen Messungen und deren grafischer Darstellung entnehme. Wenn er sich unsicher sei, welchen Molekülfragmenten einzelne *Peaks* im Diagramm entsprechen könnten, bastle er in *ChemDraw* – einem Programm zum Zeichnen und Modellieren von Strukturformeln – herum und prüfe, ob die Strukturen, die er im Kopf habe, die passende Molmasse aufwiesen (vgl. X12, 10.1.2012, P241). Häufig zeichnete er als ersten Schritt mögliche Strukturen einfach mit Bleistift auf Papier. Im Gespräch mit anderen MitarbeiterInnen darüber, welche Fähigkeiten für die Strukturaufklärung unverzichtbar seien, fielen Stichwörter, die auf Kreativität, Kombinationsgabe und, so wortwörtlich, die „Genialität" ihres Kollegen verwiesen (vgl. X1 & X9, 2.2.2012, P37). Zudem sei ein gutes Gedächtnis nötig sowie

> X1: [...] sehr viel Hintergrundwissen, auch teilweise Kleinigkeiten, also auch [zu] Signalformen zum Beispiel. Es gibt manche ganz komplexe Moleküle, und dann sieht man so einen verbogenen Buckel, und dann sagt man: „Ja, das ist eindeutig in dieser Substanzklasse, aus dem einen Signal kann ich schon sagen, das ist dieses große Molekül". Weil halt die immer so aussehen! Und da ist sehr viel Wissen da, was sich auch nicht in Zahlenwerten fassen lässt (ebd.).

Entscheidend sind Kenntnisse zu typischen Signalformen in Spektren und ein Gespür für visuelle Feinheiten, auch dafür, ob Strukturen richtig oder gar schön aussehen:

> X1: Allein, wie dieser Strukturvorschlag [aussieht], den man jetzt da hat, da hat man im Gefühl: Der kann richtig sein oder der kann gar nicht richtig sein! [...] [E]ine Struktur sieht dann, weiß nicht, richtig aus oder sieht falsch aus. Das ist auch irgendwo ein Eindruck, was schwer zu fassen ist, glaube ich. [...] Also, wenn er die Strukturformel sieht, dann kann [Vorname X12] sagen: Die Struktur ist richtig oder falsch, [...] weil die einfach nicht / nicht schön aussieht! Und erst wenn die Struktur schön aussieht, dann kann sie auch richtig sein (lacht) (ebd.)!

Niemand konnte mir – ein typisches Merkmal impliziter Wissenspraktiken – erklären, *wie* man ein Gefühl für richtige oder falsche Strukturen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

entwickelt, abgesehen von der Notwendigkeit, Erfahrung zu sammeln. Was *keine* Rolle spielte, war aber klar: Zu den Flüssigkeiten in kleinen Röhrchen, die eine Assistentin Stunden oder Tage zuvor in einem anderen Stockwerk in das NMR-Spektrometer geschoben hatte, bestand keinerlei direkte Beziehung. Statt chemischen Reaktionen bestimmter Stoffe standen Mustererkennung in Diagrammen und strukturbezogene Kalkulationen im Vordergrund: Vorgänge, die man beinahe als Gedankenexperimente bezeichnen könnte, auf der Grundlage physikalischer Messverfahren und gestützt auf Datenbanken sowie Modellierungsprogramme. Der Rückbezug auf Proben in materieller Form blieb indes möglich und wurde dann wichtig, wenn bei der Reinigung Probleme auftraten oder eine feinere Trennung anstand.

Andere Quellen beurteilen die Auswirkungen der Nutzung physikalischer Verfahren zur Bestimmung von Molekülstrukturen im Vergleich zu Reinhardt als noch gravierender: Der Wissenschaftsphilosoph Joachim Schummer betont, dass sich dadurch der ontologische Status von Substanzen verändert habe. In der klassischen Chemie seien in Reaktionen beobachtbare Beziehungen zwischen chemischen Verbindungen ausschlaggebend gewesen, nicht mithilfe spektroskopischer Methoden ermittelte physikalische Messwerte, also Signale von Proben in einem elektromagnetischen Feld, das an einen Detektor gekoppelt ist. Für Schummer entspricht dies einem Übergang von „chemical substances" zu „quasi-molecular species" (2002: 196). Eine Voraussetzung hierfür war, dass Verbindungen charakteristische Daten zu *Peaks* in Spektren zugeordnet wurden. Um ihre „spectroscopic substance identity" zu bestimmen, war mitunter nicht mehr als ein Abgleich mit den Spektren bekannter Substanzen in Datenbanken erforderlich, eine Vorgehensweise, die er als „fingerprint approach" bezeichnet (ebd.: 201). Über methodologische Neuerungen hinaus habe dies Konsequenzen für das Verständnis dessen gehabt, was chemische Verbindungen ausmacht: Zunehmend sei deren „molecular species identity" von der Bindung an stoffliche Träger gelöst worden. Von bloßen Eigenschaften von Substanzen seien Strukturen gegen Ende des 20. Jahrhundert zu den Objekten geworden, die es zu klassifizieren galt (vgl. ebd.: 203f.):

> [M]olecular structure, as the outcome of a sophisticated theoretical interpretation of chemical and spectroscopic properties, is a complex theoretical property of material samples and, consequently, of a chemical substance. [...] It is important to stress the ontological status: a molecular structure is a *property* of a chemical substance. Speaking in general philosophical terms, substances are ontologically prior to properties:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> no property without a substance. [S]pectroscopic instrumentation has radically undermined this ontological status. [...] Molecular structures are no longer considered *properties* of substances; they are now the species whose identity is to be determined and which are subject to chemical classification (ebd.).

In Publikationen sei es daher unüblich geworden, ausführlich über die materielle Charakterisierung von Substanzen zu informieren; Retentionswerte und -zeiten von Proben würden nicht mehr durchgängig angegeben, dafür umfassende Daten zur Spektroskopie (vgl. ebd.: 204). Bei aller konzeptuellen Indifferenz, die es Chemikern, wie Schummer einräumt, gestatte, Formeln und Begriffe ohne übermäßige Ansprüche an ihre Kohärenz pragmatisch zu gebrauchen, seien die Folgen der Verbreitung spektroskopischer Methoden kaum zu überschätzen (vgl. ebd.): Molekülstrukturen würden mehr und mehr als „real entities" angesehen, „ontologically on par with chemical substances" (ebd.: 207).

Schummer lässt in der Beschreibung dieses Wandels ein kritisches Bewusstsein für damit einhergehende Verkürzungen durchblicken, wenn nicht gar Nostalgie nach den materiell greifbaren Praktiken der klassischen Chemie. Die Einwände des Philosophen und Chemikers Jens Soentgen gehen in eine ähnliche Richtung: Er gibt zu bedenken, dass Strukturformeln lediglich ein Durchschnittsbild einzelner Portionen von Stoffen böten, weshalb diese nicht mit ihren Strukturformeln gleichgesetzt werden dürften (vgl. Soentgen 2008: 82). Anzunehmen, dass jeglicher Stoff eine Formel aufweisen müsse und andernfalls ein Gemisch sei, gleiche einer Essentialisierung. Demgegenüber betont er: „Formulas are nothing more than elegant methods of description which can be used to represent some properties of stuffs satisfactorily" (ebd.: 87). Molekülstrukturen zu bestimmen, sei nur eine unter mehreren Optionen, um einen reinen Stoff zu definieren – wenn auch, wie er eingesteht, in der chemischen Praxis häufig die beste (vgl. ebd.: 88). In Anbetracht der pragmatischen Grundorientierung der Chemie sollte es nicht überraschen, dass Verfahren, die in vielen Fällen rasch brauchbare Resultate liefern, angewandt werden, ohne ihre Hintergründe und Grenzen ausgiebig zu durchdenken. Zudem ist höchste Genauigkeit, z. B. Details zum räumlichen Aufbau von Verbindungen, zunächst meist nicht gefragt, wenn Molekülstrukturen geklärt werden. Die Frage, ob reine Substanzen auf diese Weise perfekt und vollständig definiert werden, ist im Alltag nebensächlich.

Physikalische Methoden sind in der Chemie somit Hilfsmittel, die spezifische Aufgaben zuverlässig erfüllen und zugleich Handlungsspielräume, Definitionen und Ziele massiv verschieben. Nimmt man, wie Latour vor-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schlägt, die Vermittlungsfunktion von Instrumenten, Verfahren und Technologien ernst, sind Mittel ohnehin niemals bloße, durch *Input* und *Output* vollständig determinierte Zwischenglieder, sondern gehen „immer über ihre Bedingung hinaus" (2002a: 382). In Begriffen der Akteur-Netzwerk-Theorie werden Akteure und ihre Absichten wie auch Mittel und Zwecke in Praxiszusammenhängen unweigerlich übersetzt, also mehr oder weniger deutlich umgeformt. Physikalische Verfahren haben demnach das Antlitz der Chemie verwandelt. Wie Materialien getrennt und analysiert werden, was dafür an Erfahrung, Apparaten, Ressourcen und Zeit nötig ist, wie Prozesse organisiert sind, was deren *Output* ist, welche Rollen die MitarbeiterInnen spielen und vieles mehr: All dies blieb nicht unverändert. Verfolgt man die jeweiligen Übersetzungsketten, erübrigt sich die Frage, ob Diskontinuitäten nur relativ oder grundlegender Art sind. Besser gesagt: Das Ausmaß von Differenzen ist nichts als das vorübergehende Ergebnis mehrerer beschreibbarer, stets relativer Übersetzungen (vgl. ebd.: 380ff.). Angesichts dessen verschwimmen die Grenzlinien zwischen Veränderungen, die auf den ontologischen und epistemischen Status chemischer Substanzen zurückgehen, und solchen, die sich pragmatisch oder mit Verweis auf technologische Neuerungen begründen lassen.

Im Arbeitsalltag der Naturstoffchemie, den ich beobachten konnte, blieb dies ohnehin offen: Spannungen zwischen Auswahlprozessen, die auf physikalischen Messverfahren basieren, und Schritten, die stärker mit der materiellen Beschaffenheit von Stoffen zu tun haben, wurden fast nie thematisiert; Schwierigkeiten, welche aus letzterer z. B. bei der Trennung von Proben resultieren können, spielten bei routinemäßigen Entscheidungen am Computermonitor kaum eine Rolle. Dies spricht für die Verankerung einer pragmatischen Grundhaltung bei Anbietern und Kunden. Die zum Verkauf stehenden Verbindungen scheinen mit ihrer Strukturformel und einigen weiteren physikalischen Größen ausreichend genau als reine Naturstoffe gekennzeichnet zu sein; andernfalls fänden sie keine Abnehmer. Zu eigenständigen Objekten – *real entities*, in Schummers Worten – werden Molekülstrukturen nicht nur im Rahmen von Trennungs- und Identifizierungspraktiken, welche Bezugspunkte auf molekularer Ebene mess- und kalkulierbar machen, sondern ebenso durch die Nachfrage nach Produkten, die mithilfe von Strukturformeln beschrieben werden.

Abgesehen von allen epistemologischen und ontologischen Fragen sollten die erweiterten Spielräume nicht unterschätzt werden, die sich aus dem Gebrauch physikalischer Analyseverfahren für die Organisation von Abläufen in Forschungseinrichtungen ergeben. Wenn die Strukturtheorie expandierte, indem sich ihre Anwendung zunehmend von der Laborpraxis

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der klassischen Chemie löste, betraf dies auch den Arbeitsalltag (vgl. Reinhardt 2012: 286f.). So habe der „Verlust der Einheit von Methode und Gegenstand [...] dazu geführt, dass die Einsatzbereiche der neuen Methoden wesentlich zahlreicher sind, als es die der alten je hätten sein können" (ebd.: 287). Einzelne Prozesse haben sich teils voneinander emanzipiert: „Die drei Kategorien Isolierung, Identifikation und Interpretation bleiben aufeinander angewiesen, werden nun allerdings maschinell und teilweise automatisiert durchgeführt und lassen sich [...] auch räumlich voneinander trennen" (ebd.). Für die kommerzielle Naturstoffchemie ist der letztgenannte Punkt ausschlaggebend: Die partielle Automatisierung und räumliche Trennung von Analyseschritten erleichtert es MitarbeiterInnen, sich auf einzelne Verfahren, z. B. die HPLC oder die NMR-Spektroskopie, zu spezialisieren; Teilaufgaben können AssistentInnen übertragen werden. Ohne die arbeitsteilige Organisation von Trennungs- und Reinigungsprozessen wiederum ist es undenkbar, in Serie und mit ausreichend hohem Durchsatz Substanzen zu isolieren. Damit trugen physikalische Methoden zur Diversifizierung möglicher Ansätze bei; die Optionen, einzelne Tätigkeiten zu separieren und in den Vordergrund zu rücken, vervielfältigten sich. Was zuvor ein Zwischenschritt war – im Fall des Unternehmens die routinemäßige Isolierung und Identifizierung reiner Naturstoffe – konnte in Nischen zur Grundlage von Geschäftsmodellen werden.

Die Chemie bildete so mehr als nur einen Rahmen für wissenschaftliche Erkenntnisse. Nicht nur die Zusammensetzung von Lebewesen wird seit dem frühen 20. Jahrhundert als chemisch determiniert gedeutet. Die Abläufe im Labor und jenseits davon sowie die Beziehungen zwischen den beteiligten Akteuren erinnern ebenso an typische Merkmale chemischer Praktiken und Prozesse; dies betrifft z. B. ihre arbeitsteilige und geschwindigkeitsorientierte Organisation. Schließlich stellt die Chemie, wie die Wissenschaftsphilosophin Isabelle Stengers in ihrem „Plädoyer für eine *Slow Science*" erwähnt, „den Prototyp einer ‚schnellen Wissenschaft'" dar, seit Justus von Liebig im 19. Jahrhundert eine spezifische Form der Verzahnung von Industrie, Akademie, Öffentlichkeit und Vermarktungsinteressen etablierte (2014: 61). Über eine bloße Anwendungsorientierung hinaus erkennt Stengers darin eine „fast schon symbiotische Beziehung" zwischen chemischer Forschung und industrieller Fabrikation; die Chemie sei die erste Wissenschaft gewesen, die „selbst ihren Untersuchungsgegenstand" schaffe und „bei ihren Prozessen nur Zutaten duldet, die anderen Abstraktionsvorgängen entspringen" (ebd.). Wenn die Leistungen heutiger Naturstoffanbieter darin bestehen, die Bestandteile von Lebewesen in Gegenstände – im wörtlichen wie übertragenen Sinne – schneller chemischer

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

und pharmazeutischer Prozesse umzuwandeln, ist es kein Zufall, dass Stengers' Beschreibung des modernen Chemikers, den sie von den früheren chemischen „Handwerkern" abgrenzt, frappierend vertraut klingt:

> Sein Wissen bezieht sich auf Prozesse, die genormte, industriell hergestellte Chemikalien voraussetzen [...]. Er ist also symbiotisch mit der Industrie verstrickt, die die Massenfertigung jener Substanzen entwickelt, die er selbst zu isolieren und zu identifizieren oder zu synthetisieren gelernt hat. [...] Die einzigen wahren Ansprechpartner des neuen akademischen Chemikers, die einzigen, die seine Sprache verstehen, gehören dem neuen Industrienetz an und haben die gleiche Ausbildung wie er (ebd.).

Dass in meinem Fallbeispiel derartige Prämissen und Handlungsmaximen zum Tragen kommen, liegt auf der Hand. In Serie Naturstoffe zu isolieren und zum Kauf anzubieten, ist eine Möglichkeit, um die Inhaltsstoffe von Biomaterialien an industrielle Bedingungen anzupassen, sie also in Prozesse zu überführen, die Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur voraussetzen.

2.4 Empirische Suchstrategien und rationales Wirkstoffdesign in der pharmazeutischen Forschung

In der Literatur wird oftmals angenommen, dass die pharmazeutische Forschung seit den 1980-er Jahren einen Weg „[v]on der Zufallsentdeckung zum Design" beschritten habe (Kut Bacs 2012: 215). „[E]mpirische[n] Suchstrategien", die sich auf „das Screening von mehr oder weniger zufällig ausgewählten Substanzen" verlassen und letztlich – wie Matthias Adam aus wissenschaftsphilosophischer Perspektive zeigt – auf „Wirkung ohne Verständnis" basieren, werden Ansätze gegenübergestellt, die als „rationales oder gezieltes Wirkstoffdesign" bekannt geworden sind (2008: 46ff.). Eine neuartige, der Suche nach Arzneistoffen nun zugeschriebene Rationalität rückten die an der Entwicklung solcher Vorgehensweisen beteiligten Akteure selbst in den Vordergrund. Wissen über Zielmoleküle sollte es erlauben, Wirkstoffe gezielt zu entwerfen, um nicht länger auf zunehmend negativ konnotierte Zufallstreffer angewiesen zu sein (vgl. ebd.: 50). Eine Voraussetzung hierfür war, dass der atomare Aufbau der Protein-Targets, an denen Wirkungen ausgelöst werden sollten, mithilfe von Computern bestimmt und visualisiert werden konnte (vgl. Friedrich 2010: 112). Insofern es sich um eine „strukturgeleitete Vorgehensweise" handelt, hat sich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

die Bezeichnung als *drug design* bzw. rationales Wirkstoffdesign etabliert (Kut Bacs 2012: 216). Neben der Struktur des Zielmoleküls werden auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Target modelliert (vgl. Adam 2008: 50). Zudem sind „spezifische physiologische Hypothese[n]" bezüglich der Relevanz eines Targets für eine Erkrankung erforderlich. Der Blutdrucksenker Captopril, ein klassisches Beispiel für ein Medikament, das durch *rational design* entwickelt wurde, veranschaulicht dies: Die Hypothese war, dass „das Enzym ACE (‚angiotensin-converting-enzyme') den Blutdruck erhöht, indem es die Umwandlung des Nierenhormons Angiotensin I in das blutdruckerhöhende Angiotensin II katalysiert" (ebd.). Was davon ausgehend nötig war, liegt auf der Hand: Geeignete Testsysteme, um die – auf der Grundlage von Wissen um die Struktur des Zielmoleküls – entworfenen Substanzen daraufhin zu überprüfen, ob sie im Sinne des postulierten pathogenen Mechanismus die Aktivität des Enzyms hemmen. Im Vergleich zu empirischen Suchstrategien setzt das rationale Wirkstoffdesign daher „deutlich umfangreichere wissenschaftliche und experimentelle Kenntnisse" voraus und spiegelt eine „zunehmend[e] Verwissenschaftlichung der industriellen Pharmaentwicklung" wider (ebd.: 50f.). Das „Gravitationszentrum der industriellen Pharmaforschung" hat sich in diesem Zusammenhang „weg von der Organischen Chemie hin zur Molekularbiologie und Biotechnologie" verschoben (ebd.: 51).

Die Hoffnungen, durch rationale Vorgehensweisen die Wirkstoffentdeckung und -entwicklung treffsicher und zuverlässiger zu machen, haben sich jedoch, so Adam, „nur eingeschränkt erfüllt" (ebd.: 51f.) – und selbst das ist eine wohlwollende Formulierung, andernfalls befände sich die Pharmaindustrie nicht in der oft beklagten Innovationskrise. Unter den gegenwärtig neu zugelassenen Wirkstoffen beruhen ferner nur wenige auf „stark rational geprägten Entwicklungsmethode[n]" (ebd.: 52): Adam nennt eine Studie zu den 17 *new chemical entities*, die im Jahr 2002 in den USA zugelassen wurden, in der nur *eine einzige* Substanz in diese Kategorie fällt. Häufiger sind rationale Ableitungen bekannter Arzneien, also Neuentwicklungen, die auf früheren, meist zufälligen Entdeckungen aufbauen (vgl. ebd.). Die Zahl der insgesamt auf dem Markt erhältlichen Arzneimittel, die vollständig rational gestaltet wurden („created entirely by rational design"), wird ebenso als sehr niedrig eingeschätzt (Scholz 2003: 217). Dabei ist schwer vorstellbar, was mit dieser Einstufung gemeint sein könnte, denn Vorwissen in Bezug auf andere Wirkstoffe, darunter viele Zufallsfunde, lässt sich nicht ausblenden. Nicht umsonst geht die Studie, auf welche sich Adam bezieht, davon aus, dass es ein ganzes Spektrum an Methoden gibt, die in verschiedenem Maße rational geprägt sind.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wirkstoffe ohne Vorbilder – ob dies Naturstoffe oder bereits zugelassene Arzneien sind – zu entwickeln, ist nicht zuletzt deshalb schwierig, weil die Erfolgsaussichten rationaler Ansätze von der Belastbarkeit der ihnen zugrunde liegenden Einblicke in Erkrankungs- und Wirkmechanismen abhängen. Unsichere oder unvollständige Erkenntnisse lassen rationale Hypothesen zu so plausiblen wie vagen Spekulationen geraten. Wie begrenzt und fragmentarisch das Wissen um krankheitsrelevante Abläufe im menschlichen Körper zum Teil ist, veranschaulicht nichts besser als die Tatsache, dass die Wirkmechanismen einiger weit verbreiteter, kommerziell erfolgreicher Medikamente unbekannt sind: Sowohl Aspirin als auch Paracetamol wirken für diverse Indikationen, doch ist bis heute unklar, *wie* sie dies tun. Ob derartige Wirkstoffe in der heutigen, auf einzelne molekulare Targets fokussierten Pharmaforschung noch entdeckt werden könnten, ist eine offene Frage (vgl. Mundasad 2012; Verpoorte u. a. 2006: 267).

Ausschlaggebend ist nicht ein bloßer Mangel an Wissen: Vielmehr besteht trotz aller Erkenntnisse zu pathologischen Mechanismen und pharmakologischen Interventionen „eine Lücke zwischen grundlegendem Verständnis und Entwicklung, die durch rationale Modellierung allein oft nicht geschlossen werden kann“ (Adam 2008: 53). Mit anderen Worten: Zwischen – durchaus robustem, obgleich fragmentarischem – biomedizinischem Wissen und den Möglichkeiten, gezielt auf physiologische und pathologische Prozesse einzuwirken, liegt ein Abgrund. Bemühungen, aufgrund rationaler Hypothesen neue Moleküle zu entwerfen, sind angesichts dessen enge Grenzen gesetzt:

> [D]ie dem gezielten Eingriff und der möglichen therapeutischen Wirkung zugrundliegenden Mechanismen [sind] trotz des grundsätzlich vorhandenen wissenschaftlichen Verständnisses nicht so präzise beschreibbar, dass eine gezielte Entwicklung hoch innovativer Arzneimittel ausreichend detailliert angeleitet werden kann (ebd.: 54f.).

Es ist plausibel, anzunehmen, dass die beschriebene Lücke auf absehbare Zeit bestehen dürfte und nicht allein durch ein Mehr an Forschung aus der Welt zu schaffen ist. Ihr Hintergrund ist grundsätzlicher Art: „[D]ie hohe kausale Komplexität des Organismus und der Wirkungsweise von Arzneimitteln“ (ebd.: 54).[35] Adam folgert daraus, dass weiterhin „umfangreiche empirische Beiträge auf der Grundlage von Zufallsfunden erforder-

35 Die enttäuschende Bilanz des *rational design* mag ferner sinnbildlich für grundlegende methodische Verkürzungen in der Pharmaforschung stehen. Mitunter

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lich“ sind (ebd.: 53). Um die „[z]wischen wissenschaftlicher Erklärung und auf Anwendungen zielender Prognose“ klaffende „epistemisch wie praktisch relevante Lücke“ zu überbrücken, bleibe die „Pharmaforschung […] auf glückliche Zufälle angewiesen“ (ebd.: 54f.). Sämtliche rationale Hypothesen und Modellierungen *in silico* helfen nichts, wenn der passgenau gestaltete Wirkstoff allen Prognosen entgegen nicht wie erwünscht auf das Target einwirkt, dieses wider Erwarten nicht ausreichend relevant für eine Krankheit ist oder eine Substanz trotz Aktivität am Zielmolekül aus unerfindlichen Gründen den Gesundheitszustand von Lebewesen nicht bzw. nicht wie erhofft beeinflusst: Allesamt Faktoren, die sich nicht vollständig antizipieren lassen und die häufig erst in klinischen Studien zutage treten. Noch so plausibel begründete rationale Hypothesen garantieren keine erfolgreiche Entwicklung von Arzneien. Empirische Suchstrategien, bisweilen abfällig als „trial-and-error screening“ bezeichnet, wurden daher – allen Verheißungen der Verfechter des rationalen Wirkstoffdesigns und enormen finanziellen Investitionen zum Trotz – keinesfalls obsolet (Scholz 2003: 202). Ganz im Gegenteil: „[Z]ufallsbasiertes Screening [ist] wieder (oder wahrscheinlich noch stärker als in den 1970er Jahren) zum zentralen Entwicklungsschritt der Identifikation von Leitstrukturen geworden“ (Adam 2008: 53). Neben den unübersehbaren Grenzen rationaler Ansätze liegt dies daran, dass die verfügbaren Testverfahren inzwischen schneller und effizienter als vor Verbreitung des *rational design* arbeiten (vgl. ebd.). In welchem Maßstab man nach Zufallstreffern suchen kann, ist heutzutage

---

wird die Frage aufgeworfen, ob einzelne Targets tatsächlich dermaßen eindeutig mit Erkrankungen zusammenhängen oder vielmehr physiologische, genetische, psychosoziale oder umweltbedingte Wechselwirkungen ausschlaggebend sind: „Die Vision, dass die präzise Charakterisierung jeder noch so kleinen biologischen Einheit dereinst das Gesamtverständnis des biologischen Organismus gleich einem vollständig zusammengefügten Puzzle offenbart, scheint an Wirkungskraft eingebüßt zu haben. Denn gerade in der freigelegten und isolierten Betrachtung von Untereinheiten geht die Einbettung in die oberen Ebenen, in das Gesamtsystem und den Kontext verloren“ (Kut Bacs 2012: 221). Doch beruhen nicht nur rationale Ansätze auf Hypothesen zu einzelnen Zielmolekülen; auch im Hochdurchsatz-*Screening*, einem klar zufallsbasierten Verfahren, wird meist auf Aktivitäten an *single targets* getestet. Der obige Einwand ist für die gesamte Arzneimittelforschung relevant; Ansätze, die auf weitreichende mechanistische Vorannahmen setzen, sind aber direkter betroffen als empirische Suchstrategien, in deren Rahmen beim phänotypischen *Screening* auch Aktivitäten in ganzen Zellen im Vordergrund stehen können. Wirkmechanismen und Zielmoleküle sind in diesem Fall zunächst irrelevant.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mindestens so bedeutsam wie die Frage, ob man überhaupt auf *trial-and-error*-Strategien setzt oder Wirkstoffe gezielt zu entwerfen sucht.

Denkt man beide Faktoren – lückenhaftes Wissen zu Erkrankungs- und Wirkmechanismen sowie massiv beschleunigte Testverfahren – zusammen, erscheint das Hochdurchsatz-*Screening* als logische Konsequenz. Vor dem *Screening* bestimmte Substanzen auszuwählen, ist angesichts dessen wenig zielführend, wie ein Medizinalchemiker eines Pharmakonzerns betonte:

> X10: [E]s macht keinen großen Sinn zu selektieren, wenn Sie nicht wissen, wie die Ansprüche Ihres Zielmoleküls sind und vor allem der Durchsatz so groß ist, dass man, na, in der Größenordnung von 200000 bis 250000 Verbindungen am Tag testen kann. Also, so in zehn Tagen ist dann die ganze Bibliothek durchgetestet (X10, 19.5.2011, P33).

Der Materialverbrauch sei zudem so gering geworden, dass sein Unternehmen mit den verfügbaren Mengen für „fünf bis zehn Jahre diese *Screens* beschicken" könne (ebd.). Die Möglichkeit, im großen Maßstab automatisiert zu testen, wird im Fall von *Big Pharma* kaum durch die in Bibliotheken vorhandenen Vorräte eingeschränkt.

In einem Überblicksartikel zu zeitgenössischen *Screening*-Verfahren wird deren Grundmotiv wie folgt charakterisiert: In der Wirkstoffentdeckung sei immer ein gewisses Maß an Glück nötig; die richtige Arbeitsgruppe müsse zum richtigen Zeitpunkt die richtige Substanz am richtigen Zielmolekül testen. Die Besonderheit des *Screening* liege in der Absicht, Glückstreffer *systematisch* zu produzieren: „[S]creening is all about combining science with luck" (Janzen 2014: 1162). Vor allem dann, wenn ein Target und die an diesem möglichen Wechselwirkungen kaum bekannt sind, habe man kaum eine andere Wahl, als sich auf empirische Suchverfahren zu verlassen:

> [T]he more you know about a target, the less likely you are to undertake a screen, making it almost a tool of desperation in de novo discovery. Because we prosecute more novel targets today, the desperation levels remain quite high, and HTS [high-throughput screening] remains one of the very powerful tools in the drug discovery tool box (ebd.: 1163).

In verzweifelten Situationen bietet das *Screening* mangels besserer Optionen einen Ausweg und fungiert als effizientes Hilfsmittel. Ist Verzweiflung, wie oben angemerkt, beinahe zum Normalzustand der Wirkstoffent-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

deckung geworden, lässt sich dieser Zusammenhang auch positiv gewendet zum Ausdruck bringen: Das Zufalls-*Screening* erlaubt es, die mühsame und – in Anbetracht der nur in begrenztem Maße prognostizierbaren Wirkungen von Molekülen auf andere Moleküle – wenig aussichtsreiche Vorauswahl bzw. rationale Gestaltung von Substanzen teilweise zu umgehen. Zufallsmomente werden so zu Chancen, die Grund zur Hoffnung geben; im Gegensatz zu philosophischen Sichtweisen aus Zeiten der Aufklärung, für welche Zufälle nichts als einen Bodensatz des *vorerst* Unerklärlichen bildeten und auf vorläufige Wissenslücken verwiesen. Der Zufall galt lediglich als ‚Asyl der Unwissenheit', um einen Ausdruck von Baruch de Spinoza zu bemühen (vgl. Henk 2017). Ausgangspunkt des *Screening* ist demgegenüber eine Art epistemologische Bescheidenheit in Bezug auf pathologische Mechanismen und geeignete Interventionsmöglichkeiten. Zumindest implizit wird vorausgesetzt, dass der Rückgriff auf Zufallsfunde in Anbetracht der Komplexität von Lebensprozessen auf absehbare Zeit unverzichtbar bleiben dürfte, trotz aller ersehnten wissenschaftlichen Fortschritte. Angesichts dessen ist es eine logische Folgerung, auf seriell generierte Zufallsergebnisse zu setzen. Das endgültige Ziel sind einzelne Substanzen, die spezifische Wirkungen zeigen; um dies zu erreichen, werden die Gelegenheiten vervielfacht, automatisiert und in industriellem Maßstab potenzielle Glückstreffer aus einer Masse an Optionen herauszufiltern.

Das rationale Wirkstoffdesign kann bezüglich seiner Ansprüche und Zielsetzungen daher als „gegenüber den empirischen Suchstrategien grundlegend andere Entwicklungsmethode" eingeordnet werden (Adam 2008: 50). Doch handelt es sich um keinen absoluten Gegensatz. Bei der Wirkstoffentdeckung und -entwicklung werden üblicherweise sowohl zufallsbasierte Verfahren eingesetzt als auch solche, in deren Rahmen Moleküle bzw. Molekülfragmente gezielt entworfen werden. Zudem durchdringen sich beide Ansätze mehr, als oftmals angenommen wird: Empirische Suchverfahren integrieren rationale Methoden und darauf beruhende Erkenntnisse, während das Wirkstoffdesign durch Zufallsmomente geprägt wird.[36]

36 Ohnehin erscheint die Pharmaforschung im Nachhinein rationaler, als sie tatsächlich ist: Denn meist werden diejenigen Entwicklungspfade betrachtet, die sich als erfolgreich erwiesen haben. Die Hypothesen, welche diesen zugrunde liegen, klingen rückblickend oft wohl durchdacht; dass zahlreiche ebenso plausible und rational begründete Projekte aus unbekannten Gründen in der Zwischenzeit gescheitert sind, wird häufig übersehen. Derart verzerrte Wahrnehmungsmuster begründen eine Art „survivor bias among R&D projects" (Scannell u. a. 2012: 196). Zufallsentdeckungen und tastendes Herumprobieren passen schlecht zu

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Folgt man Walshs historiografischer Rekonstruktion, fungierten empirische Suchverfahren, von ihr als „molecular roulette“ bezeichnet, gar als wichtige Voraussetzung für die Entwicklung rationaler Methoden: Erst der Rückgriff auf Daten aus *Screening*-Kampagnen habe es ermöglicht, genügend Einblick in die Zusammenhänge zwischen molekularen Strukturen und biologischen Funktionen zu gewinnen – kein prädiktives Wissen im engeren Sinne, aber sehr wohl hilfreiche Erfahrungswerte (2004: 193). In umgekehrter Richtung kam es ebenso zu Wechselwirkungen: Rationale Vorgehensweisen konnten die Hoffnungen, die sie geweckt hatten, nicht erfüllen; sie haben jedoch massiv verändert, *wie* nach Zufallstreffern gesucht wird. Der Unterschied zwischen dem heutigen Hochdurchsatz-*Screening* und den empirischen Suchverfahren, die bis in die 1970-er Jahre verbreitet waren, sticht ins Auge:

> Kenntnisse über das molekulare Ziel sowie dessen Struktur und Funktion, die den Entwurf neuer Wirkstoffe direkt anleiten könnten, [waren damals] in der Regel nicht vorhanden [...]. [...] Es fehlte ein wissenschaftliches Verständnis der zugrundliegenden Mechanismen, das es erlaubt hätte, die chemischen Eigenschaften möglicher Wirkstoffe mit ihren therapeutischen Wirkungen zu verknüpfen (Adam 2008: 49).

Heutzutage stehen zufallsbasierte Suchverfahren erneut im Vordergrund. Sie sind allerdings nicht identisch mit auf den ersten Blick ähnlichen Ansätzen, die vor der Verbreitung des *rational design* Anwendung fanden:

> [D]ie epistemischen Voraussetzungen und Rahmenbedingungen [haben sich] im Vergleich zu den 1970er Jahren grundlegend geändert. [...] [D]ie Entwicklung der biochemischen Testsysteme und die damit verbundene Effizienzsteigerung der empirischen Prüfung [setzen] voraus, dass die molekularen Ziele und deren Funktionen schon gut bekannt sind. Das Hochdurchsatz-Screening baut daher gerade auf Wissen über molekulare Mechanismen, dessen Fehlen die früheren Ansätze zu kompensieren suchten (ebd.: 54).

---

solcherlei rational anmutenden Erfolgsgeschichten: „This makes drug discovery and development sound more prospectively rational than it really is. Nearly all drugs are sold with a biological story that sounds like molecular reductionism and that sometimes, but not always, turns out to be true […]. Such stories get confused with prediction because we hear very little about the vast majority of the other projects that were also initiated on the basis of high-affinity binding of a plausible candidate to a plausible target, and that had similarly plausible biological stories until the point at which they failed in development for unexpected reasons“ (ebd.: 196f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wirkstoffe werden inzwischen selbst bei Rückgriff auf *Trial-and-error*-Methoden „nicht mehr in Unkenntnis der mechanistischen Grundlagen der Arzneimittelentwicklung" gesucht und bearbeitet (ebd.: 53). Ganz im Gegenteil: Automatisiert Substanzen herauszufiltern, hilft nur dann weiter, wenn zuvor Targets identifiziert wurden, die mit der anvisierten therapeutischen Intervention im Zusammenhang stehen, und geeignete Testsysteme zur Verfügung stehen, die Aktivitäten am Zielmolekül anzeigen. Das *Screening* setzt umfangreiches Grundlagenwissen voraus und kann zugleich helfen, dieses auszubauen. Oftmals ist es „innerhalb der frühen Pharmaforschung eng mit der Anwendung rationaler Methoden verbunden" (ebd.: 54):

> Denn üblicherweise werden Strukturaufklärung und die komputationale Simulation von Wirkstoff-Ziel-Wechselwirkungen parallel zu und im Anschluss an eine Screening-Kampagne eingesetzt. [...] Das Hochdurchsatz-Screening leistet so häufig einen direkten Beitrag zur Modellierung der Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Ziel (ebd.).

Folglich bedingen empirische Suchstrategien keinen Verzicht auf rationale Hypothesen und den gezielten Entwurf von Molekülen. Vorüberlegungen zu möglichen Interaktionen zwischen Wirkstoffen und molekularen Zielen, oft gestützt auf virtuelle Modellierungen, dienen zudem als Entscheidungsgrundlage, um das Set der Substanzen, die getestet werden, einzugrenzen. Damit sollen nicht nur Kosten gesenkt und die Suche beschleunigt, sondern auch die Zahl unerwünschter *Hits* reduziert werden. Zu diesem Zweck werden z. B. einige Substanzklassen vom *Screening* ausgeschlossen, wenn sie für das jeweilige Ziel aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften oder vorheriger Erfahrungen in ähnlichen Projekten ungeeignet erscheinen. Großkonzerne mit riesigen Bibliotheken greifen, so wird in der Literatur berichtet, häufig auf solche für *Screening*-Kampagnen *ad hoc* zusammengestellte *focused libraries* zurück; diese enthalten meist zwischen 5000 und 25000 Verbindungen, ausgewählt nach Substanzklassen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an eine Target-Familie binden (vgl. Janzen 2014: 1163). Vollständige Bibliotheken werden in diesem Fall nur dann getestet, wenn das *Screening* von *focused libraries* nicht genügend brauchbare Treffer liefert (vgl. ebd.: 1164). Der Einsatz von *Screening*-Verfahren in der Arzneimittelforschung ist somit geprägt von einer Spannung zwischen beinahe ungefiltert zufallsbasierten Suchstrategien, deren zwangsläufige Ungenauigkeit und Streuung durch ihren hohen Durchsatz kompensiert werden, und einer hypothesengeleiteten Einhegung von Zu-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fallsmomenten, deren Erfolgsaussichten davon abhängen, wie tragfähig die zugrunde liegenden Kenntnisse sind.

Inbesondere dienen durch rationale Überlegungen geleitete Designverfahren dazu, im Anschluss an *Screening*-Kampagnen die identifizierten *Hits* gezielt zu bearbeiten (vgl. Scholz 2003: 202). Wie dabei rationale Modellierung und zufallsbasierte Suche ineinandergreifen, erläuterte mir ein Professor für pharmazeutische Biologie. Werde im *Screening* eine interessante Substanz entdeckt, finde meist eine virtuelle Modellierung statt, bevor Derivate synthetisiert würden:

> X13: Wenn man eine neue Verbindung hat [...], und die hat eine ganz tolle Wirkung beispielsweise, dann versucht man zunächst, heute mittels moderner computerchemischer Methoden auch, zu sehen: Was ist das Pharmakophor? Also welche Gruppe ist für die Wirkung wirklich verantwortlich? Und dann wird sofort am Computer konstruiert, alle möglichen Derivate davon, die werden in diese Modelle eingepasst, wenn man weiß, wie die Substanz wirkt. Und dann sucht man sich ein paar heraus, die man tatsächlich nicht nur virtuell, sondern reell synthetisiert, überprüft die in dem Modell und dann sagt man: Jetzt optimieren wir die Struktur und machen dann was Chemisches draus. [...]
> I: Aber zuerst mal, meinen Sie, zuerst mal wird simuliert am Computer, was können mögliche Wirkungen sein?
> X13: Also, zuerst wird [...] [im *Screening*; Anm. KA] eine Wirkung [gesucht]. Wenn eine dolle Wirkung gefunden worden ist, dann wird am Computer heute simuliert und gekuckt: Passt das in dieses Modell? [...] Welche Verbindungen könnten da genauso wirken [...]? Und dann hat man genug Erfahrung, am Computer zu sagen: Wenn wir jetzt hier noch eine Methylgruppe oder da ein Chlorid-Ion oder Fluor einbauen / [...] dann kommt man zu Verbindungen, die wir eben nur ein paar Hundert vielleicht synthetisieren müssen, um das Modell *in praxi* zu überprüfen, dieses theoretische Modell. Wenn das dann funktioniert, dann sucht man sich [im Fall eines Naturstoff-Hits; Anm. KA] sehr häufig das synthetisch wirksamere Analogon aus, das dann rein synthetisch produziert wird (X13, 25.10.2011, P27).

Rational design und virtuelle Modellierung setzen also häufig erst nach dem *Screening* ein. Viele gezielt bearbeitete Wirkstoffkandidaten werden nicht von Grund auf neu entworfen; sie basieren auf mehr oder minder kontrolliert erkundeten Zufallsentdeckungen, wenn sie nicht ohnehin Motive aus anderen Arzneien als Ausgangspunkt nutzen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wie sehr gezieltes Design auf Zufallsfunden beruhen kann, zeigen auch Naturstoffderivate, welche die Grundstruktur isolierter Substanzen in zahlreichen abgeleiteten Varianten durchvariieren. Der Designbegriff ist hier weit gefasst zu verstehen; Derivate zu entwerfen, ist nicht gleichbedeutend mit rationalem Wirkstoffdesign (siehe Abschnitt 3.1.3). Den Ausgangspunkt bilden nicht molekulare Zielpunkte, die mit Erkrankungszuständen assoziiert sind, sondern *core structures* von Naturstoffen, die gewissen Parametern entsprechend variiert werden. Im Vordergrund steht die strukturelle Diversität der Derivate; deren Wirkungen zu modellieren und zu beeinflussen, wird erst im Laufe der medizinalchemischen Optimierung maßgeblich. Ein Synthesechemiker des Unternehmens beschrieb die Gestaltung von *libraries* dennoch als Designprozess; teils folge er dabei persönlichen Präferenzen, teils seien durch physikochemische Kriterien enge Grenzen gesetzt. Es handle sich um ein Wechselspiel zwischen gezieltem, kreativem Entwerfen und der Orientierung an natürlichen Vorbildern, die eine Grundlage für Ableitungen bieten, letztlich aber Zufallsfunde darstellen. Ihm war klar, dass bei der Synthese von Derivaten beide Aspekte zusammenwirken:

> X3: Ich glaube, sowohl als auch. Das ist einmal sicher das, was man sich aus der Natur abgekuckt hat, die Strukturen, die man kennt, die man angetragen bekommt: „Macht doch mal was draus! Das ist eine Superstruktur, da gibt's bestimmt Superverbindungen mit den entsprechenden Parametern" [...], mit der Erkenntnis [...]: „Also, da in der Literatur steht, das ist dagegen [oder] dafür sehr gut". Und dann versucht man, das Design entsprechend darauf einzurichten. […] Dann, glaube ich schon, kommt dann so die eigene persönliche Note rein, nicht? Also, wir sind vier Synthese-, also *library*-Chemiker, und das Schöne ist, dass jeder doch seine persönliche Note bei diesem Design reinbringt und wir dann unterschiedliche *libraries* den Kunden anbieten (X3, 10.2.2012, P3).

Ob es überhaupt angebracht ist, in Bezug auf die Synthese chemischer Verbindungen von „Design" zu sprechen, ist dabei strittig. Die Chemiker Martin Jansen und Christian Schön werfen in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* an ein Fachpublikum gerichtet die Frage auf, ob der Designbegriff nicht die Gefahr berge, „dass ein falscher Eindruck von den Gestaltungsmöglichkeiten des Chemikers erweckt wird", dass also zu weitreichende Spielräume suggeriert werden (2006: 3484). Jegliche Definition von Designprozessen unterstelle einen umfangreichen „gestalterischen Freiraum", welcher bei „der Synthese neuer chemischer Verbindungen nicht gegeben"

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sei (ebd.: 3485). „[E]ine bloße Auswahl aus vorgegebenen und unveränderlichen Topologien", wie sie die chemische Synthese charakterisiere, sei „in keiner Sprache mit dem Begriff ‚designen' assoziiert" (ebd.). Die Rede vom Design vermittle den unzutreffenden Eindruck, „man könne Ensembles von Atomen mit einer bestimmten Struktur oder gar Eigenschaft in einem schöpferischen Akt, etwa wie ein Kunstwerk, erschaffen" (ebd.: 3486). Angesichts der Grenzen der Gestaltungsspielräume in der Synthese seien Menschen

> die Entdecker und nicht die Schöpfer chemischer Welten. […] Zugehörige Strukturen, einschließlich möglicher Isomere und polymorpher Modifikationen, Gleichgewichtsabstände oder Stoffeigenschaften wie Schmelzpunkte oder Dichten sind vorgegeben und bleiben einem „Design" verschlossen (ebd.).

Die Möglichkeiten zur Gestaltung von Verbindungen reichen in verschiedenen Gebieten der Chemie unterschiedlich weit; die organische Chemie, die in der pharmazeutischen Forschung im Vordergrund steht, verfüge im Vergleich zu anderen Teildisziplinen „über ein großes Repertoire effizienter Methoden zur zielgerichteten Syntheseplanung" (ebd.: 3485). Dennoch, so folgern die Autoren, gilt „unabhängig vom Grad der Vervollkommnung der Syntheseplanung in den verschiedenen Feldern der Chemie [...], dass ‚Design' als Begriff zur Beschreibung des Vorgehens in der chemischen Synthese unzutreffend und daher unangebracht ist" (ebd.: 3847). Insofern Moleküle und deren Wechselwirkungen mit Targets zunächst am Computer modelliert werden, ist rationales Wirkstoffdesign nicht gleichbedeutend mit Design in der Synthesechemie als solcher. Doch jegliches *rational design* impliziert früher oder später die Synthese zahlreicher Verbindungen. Sämtliche Faktoren, welche rational motivierte Gestaltungsspielräume in der Synthese einschränken, kommen insofern zum Tragen, wie die Wissenschaftsphilosophen Werner Kogge und Michael Richter betonen: „Grundsätzlich lassen sich nur chemisch existenzfähige Verbindungen synthetisieren und in ausreichenden Mengen unter definierten Bedingungen isolieren. Deshalb ist eine beliebige Synthese nach Strategien des künstlichen/künstlerischen Designs nicht möglich" (2014: 136). Hinzu kommt, dass sich Korrelationen zwischen Strukturen und Funktionen von Verbindungen nur in begrenztem Maße antizipieren lassen (vgl. ebd.). Wenngleich in der organischen Chemie eine zielgerichtete Synthese auch komplexer Moleküle in vielen Fällen gelingt, bleiben dem Design von Wirkstoffen somit Grenzen gesetzt.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Unabhängig davon, wie angemessen dies in der Chemie allgemein ist: Meine InterviewpartnerInnen sprachen mit großer Selbstverständlichkeit vom Design von Derivaten. Zugleich – und offenbar, ohne diese Spannung als Widerspruch zu sehen – unterstrichen sie immer wieder die Bedeutung der Grundstrukturen von Naturstoffen als Inspirationsquellen für die Gestaltung abgeleiteter Substanzen. Der Synthesechemiker, mit dem ich mich unterhielt, betonte dies ausdrücklich, so sehr er die Möglichkeit schätzte, beim Entwurf einer *library* eine „eigene persönliche Note" einbringen zu können: „[D]ie Natur ist immer unser Vorbild bei diesem ganzen Design. [...] [W]ir halten uns schon sehr an diese *Core*-Strukturen, die die Natur herstellt" (X3, 10.2.2012, P3). Bevor man Derivate entwerfen kann, muss man geeignete Ausgangspunkte finden, von denen sie abgeleitet werden können. Die Spielräume, welche der Designbegriff nahelegt, werden in diesem Fall durch isolierte Naturstoffe ermöglicht wie auch begrenzt, mit anderen Worten: Welche Richtungen sich bei der Synthese von Derivaten einschlagen lassen, geben nicht zuletzt Zufallsfunde vor. Wie nah Derivate an ihre Vorbilder angelehnt sind, kann dabei variieren. In der Fachliteratur wird diesbezüglich zwischen „Natural Product Derived" und „[Natural Product] Inspired" unterschieden (Kumar und Waldmann 2009: 3225). Für im engeren Sinne abgeleitete *libraries* werden den Autoren zufolge Naturstoffe als Ausgangsmaterial genutzt, das schrittweise modifiziert wird, ohne aber die Grundstruktur der Derivate zu verändern; als Beispiel wird eine ausgehend von Pflanzenmaterial halbsynthetisch hergestellte *library* angeführt (vgl. ebd.). Wenn *libraries* durch Naturstoffe inspiriert sind, ist der Zusammenhang weniger direkt und die Eingriffsmöglichkeiten reichen weiter; oft handelt es sich um Totalsynthesen und werden die jeweiligen Grundgerüste modifiziert (vgl. ebd.: 3226). Die beiden Ansätze schließen sich nicht aus, fließende Übergänge und Mischformen sind keine Seltenheit (vgl. ebd.: 3226f.). Ob Derivate halb- oder vollsynthetisch produziert werden und wie ähnlich sie ihren Vorbildern sind, ist wichtig, doch nicht allein maßgeblich. Die Spannung zwischen planmäßigem, rational angeleitetem Design und dem Rückgriff auf die Grundstrukturen isolierter Naturstoffe bzw. Zufallstreffer im *Screening* durchzieht die Entwicklung von *libraries* wie auch die Wirkstoffentdeckung.

Die Gestaltung und Weiterentwicklung von Naturstoffderivaten bildet damit ein Paradebeispiel für einen Trend in der gegenwärtigen Arzneimittelforschung: Die Kombination empirischer Suchverfahren mit Methoden, die auf Hypothesen zur Beziehung zwischen Strukturen und Funktionen bzw. gezieltem Design von Molekülen basieren. Seit Jahren werde angestrebt, beide Ansätze zu verbinden, also eine „rationale Anleitung mit

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

einer umfangreichen empirischen Suche, die von [...] etablierten Arzneimitteln“ oder Naturstoffen ausgeht (Adam 2008: 52). Nicht umsonst belegt beinahe jeglicher Rückblick auf die Entwicklungspfade zugelassener Wirkstoffe, in welchem Maße heutzutage „innovative Wirkungsmerkmale vom Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Arzneimittelwirkung motiviert sind“ – und wie sehr weiterhin mehr oder minder unabsehbare Glückstreffer nötig sind (ebd.: 53). Die Frage ist angesichts dessen, *wie* man Zufallsmomente erschließt und in die Forschung einbindet. Bis zu welchem Punkt setzt man auf zufallsbasiertes Aussieben, bevor rational begründete, gezielte Ableitungen und Modifikationen in den Vordergrund treten? Empirische Suchverfahren, synthesechemische Gestaltung und virtuelle Modellierungen lassen sich dabei in unterschiedlicher Gewichtung und Abfolge kombinieren. Ein *Screening* einer mehr oder weniger großen Anzahl von Substanzen kann an mehreren Punkten stattfinden, nicht nur zu Beginn, um *Hits* an einem Target zu identifizieren. *Dass* früher oder später ausgefiltert werden muss, steht indes außer Frage: „[A] rigourously developed screen is critical to every drug discovery effort whether or not HTS yielded the starting points“ (Janzen 2014: 1163). Im Rahmen der medizinalchemischen Optimierung werden z. B. wiederholt zahlreiche Derivate von Wirkstoffkandidaten getestet, unabhängig davon, ob diese auf Zufallsfunde oder rationales Design zurückgehen. Die Frühphase der Arzneimittelforschung bewegt sich derzeit, so folgert Adam, „zwischen zwei Polen“:

> [Zwischen] einer wissensarmen empirischen Suche auf der einen Seite und dem gezielten Entwurf von Wirkstoffen auf der Basis einer detaillierten Entschlüsselung molekularer Mechanismen auf der anderen Seite. [...] Vorherrschend ist ein Vorgehen, das empirische Suche mit theoretischer Anleitung und Deutung der Ergebnisse verbindet, und daher zwischen den genannten Polen anzusiedeln ist (2008: 54).

Anbieter isolierter Naturstoffe lassen sich in diesem Spannungsfeld klar verorten: Der Verkauf nicht auf ihre Bioaktivität getesteter Substanzen impliziert eine partielle Abkehr vom rationalen Wirkstoffdesign. An dessen Stelle tritt eine beschleunigte Mobilisierung von Zufallsmomenten: Die Suche nach Glückstreffern unter in Serie isolierten Sekundärmetaboliten, die ihrerseits im Laufe kontingenter evolutionärer Prozesse entstanden sind und deren Wirkungsspektrum unbekannt ist. Letztlich werden zufällige Ereignisse auf zwei Ebenen miteinander verbunden: Naturstoffe sind, so die Annahme, durch evolutionäre Zufälle entstanden; bei ihrem *Screening* wird ebenso auf Zufallstreffer gehofft. Zufallsmomente kommen an

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mehreren Punkten zum Tragen – immer dann, wenn auf detaillierte Untersuchungen verzichtet wird und dafür beschleunigte Suchverfahren bemüht werden, im Wissen um die Grenzen der Planbarkeit der Arzneimittelforschung.

Positiv gewendet werden zufallsbasierte Suchverfahren als Möglichkeit begriffen, sich von übermäßigen Einschränkungen durch Hypothesen oder enge Vorgaben von Modellen zu befreien. Dies spielt vor allem dann eine Rolle, wenn rational begründete Vorgehensweisen in einem Projekt nicht zu den erwünschten Ergebnissen führen; wenn also Ideen gefragt sind, die über den Rahmen des Erwartbaren hinausgehen und nicht lediglich den nächsten plausiblen Schritt innerhalb eines Modellierungsszenarios umfassen. Angesichts der bisherigen Misserfolge des rationalen Wirkstoffdesigns bei der Antibiotikaentwicklung folgert eine Überblicksarbeit z. B.: „It is tempting to return to the days of irrational screening" (Silver 2011: 99). Bewusst nicht-rationale, zufallsbasierte Suchverfahren können in verzwickten Situationen Auswege eröffnen. Ähnlich verhält es bei komplexen pathologischen Prozessen, Wirkungsweisen oder Zielmolekülen, die sich nicht ohne Weiteres virtuell modellieren lassen oder bezüglich derer große Wissenslücken bestehen:

> In many cases, the substrate or effector may be of a more complex nature, making chemistry time-consuming and expensive. [...]. In this case, random screening becomes a powerful tool for finding new leads. It is also a way of breaking free from the rational approach into areas of chemistry that would not normally be pursued (Brewer 2000: 63).

Hinzu kommt, dass Zufallsfunde nicht nur zu unerwarteten Forschungsergebnissen führen können. Darüber hinaus bieten sie mitunter Alternativen zu den allzu ähnlichen Wirkstoffen, an denen typischerweise mehrere Firmen zur selben Zeit arbeiten; denn auf der Grundlage rationaler Hypothesen zu ähnlichen Targets sind keine radikal abweichenden Lösungsansätze zu erwarten. Daraus resultiert oftmals eine heftige Konkurrenz darum, welche unter mehreren relativ ähnlichen Substanzen als erste eine Zulassung erhält, ganz abgesehen von Streitigkeiten um geistige Eigentumsrechte. Brewer postuliert gar: „Rational people all arrive at the same end point" (ebd.).[37] Die Aussage mag übertrieben sein, ist aber nicht unplausibel, wie eine Studie zu allen 2002 in den USA zugelassenen Wirkstoffen

37 „One draw back with this rational approach is that the knowledge of the target's substrate is known to competitors, therefore a rational approach is likely to lead to the same classes of compounds being developed. As a result, there is a high

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nahelegt: Die einzigen beiden Arzneien, die auf gänzlich andere Targets einwirkten als alle anderen, beruhten auf Zufallsentdeckungen in Projekten, die zunächst andere Ziele verfolgt hatten. Die übrigen Neuzulassungen waren größtenteils eng an bekannte Wirkstoffe angelehnt (vgl. Adam 2008: 53). Überspitzt gesagt: Rationale Methoden sorgen für ähnliche Ergebnisse, während Zufallstreffer Überraschungen den Weg ebnen. In ähnlichen Begriffen wird in der Literatur die Rolle von Naturstoffen beschrieben: „[N]atural products should not be left out of the equation. Judiciously attacked, they should once again provide for serendipitous ‚irrationality'" (Silver 2011: 100). Naturstoffe stehen paradigmatisch für nicht von Menschen gemachte Ressourcen, die man eben finden muss, da man sie kaum eigenmächtig entwerfen kann – weder durch rationales Design noch durch Herumprobieren ohne Vorbilder. Vor diesem Hintergrund erscheint die Suche nach neuen Naturstoffen als geeignetes Mittel, um anders nicht zugängliche Zufallsmomente ausfindig zu machen. Folgerichtig empfahl der Vorstand des Unternehmens in einer Fachzeitschrift Offenheit für das, was er als ‚Unverständlichkeit der Natur' beschrieb, bezogen auf die Unmöglichkeit, die Vielfalt an Naturstoffen rational zu durchdringen. Deren Diversität gelte es anzunehmen, statt sich über die damit einhergehenden Mühen zu beklagen; denn dieser Aspekt lasse sich ‚in unseren Laboratorien' – d. h. künstlich – nicht generieren (vgl. X8, 2003, P551).

Letztlich bleiben in der Arzneimittelforschung zwei Möglichkeiten, auf mangelnde oder nicht ausreichend belastbare rationale Einsichten zu reagieren: Entweder kann man sich um besseres Verständnis bemühen, also darum, derzeit vorhandene Lücken nach und nach zu überwinden – oder aber in bestimmten Phasen auf ‚Irrationalität' setzen und hoffen, die fehlende Wissensbasis durch einen hohen Durchsatz an Zufallsergebnissen zu kompensieren. Die beiden Optionen schließen sich keineswegs aus; so sind empirische Suchverfahren heute auf die Anforderungen Target-basierter Testsysteme abgestimmt, die zumindest bei Gebrauch biochemischer *Assays* ohne eine rational motivierte Modellierung von Wechselwirkungen auf molekularer Ebene nicht denkbar sind (vgl. Adam 2008: 53f.). Dennoch handelt es sich um eine gegensätzliche grundlegende Ausrichtung. Zufallsorientierte Suchstrategien beruhen in erster Linie auf automatisierten und miniaturisierten Test- und Filterungsmethoden, weniger auf ver-

---

probability of patent infringement, with a number of chemistry groups from different pharmaceutical companies all pursuing the same chemistry" (Brewer 2000: 63).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tieftem Verständnis biologischer Zusammenhänge und pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten. Eine temporäre epistemologische und gestalterische Selbstbeschränkung wird dabei mit beschleunigten, seriellen Suchprozessen gekoppelt. Ob sie im positiven Sinne als Befreiung von engen Vorgaben verstanden werden oder lediglich als Möglichkeit, Wissenslücken zu überwinden: Hinter zufallsbasierten Suchverfahren steckt stets „die Magie großer Zahlen", die mitunter den rational motivierten Entwurf neuer Moleküle oder, allgemeiner gesagt, die „Qualität wissenschaftlichen Schlussfolgerns" verdränge, wie es in einem Überblick zur Geschichte der Wirkstoffentdeckung heißt, auf den sich – in anderem Zusammenhang – Clapp und Crook berufen (vgl. 2002: 91).

2.5 Naturstoffe als Arzneien und Lebensmittelzutaten: Was ist wirksam, wie wird dies nachgewiesen und was darf überhaupt wirken?

Naturstoffe lassen sich in diversen Industriezweigen und Produkten verwenden, als pharmazeutische Wirkstoffe, als Bestandteile von Kosmetika oder auch als Lebensmittelzutat. Für das betrachtete Unternehmen stellt z. B. die Arbeit an geschmacksmodifizierenden Verbindungen und Aromastoffen einen wichtigen Schwerpunkt dar (siehe Abschnitt 3.1.5). Nahrungsergänzungsmittel enthalten ebenfalls häufig aus Biomaterialien gewonnene Substanzen, Fraktionen oder Extrakte. Im Folgenden beschäftige ich mich mit der letztgenannten Gebrauchsweise: Anhand des Gegensatzes zwischen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln lässt sich nämlich verdeutlichen, wie die Wirksamkeit von Substanzen verstanden, nachgewiesen und reguliert wird. Was dies für Anbieter bedeutet, hängt nicht zuletzt davon ab, welche Anforderungen in Zulassungsverfahren gestellt und überprüft werden, wie ich am Beispiel von klinischen Studien und *health claims* zeigen werde.

Im Englischen werden Nahrungsergänzungsmittel auch als *nutraceuticals* bezeichnet, ein Neologismus, der die Grauzone zwischen Lebensmitteln und Medikamenten besser erfasst als die neutralere Benennung als *nutritional supplement*. Entscheidend ist folgende Spannung: Konsumenten erwerben Nahrungsergänzungsmittel aus im weitesten Sinne gesundheitlichen Erwägungen, die sich nicht grundsätzlich von den Gründen unterscheiden, Arzneimittel einzunehmen. Die Form, in der *nutraceuticals* angeboten werden, teilen sie ebenso mit pharmazeutischen Präparaten: dosiert, oft in Tabletten, Kapseln oder als Pulver. Dies betont eine Studie des Biologen Arnold Sauter und der Ökonomin Katrin Gerlinger, in der es u. a.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

darum geht, welche Erwartungen mit Nahrungsergänzungsmitteln verbunden sind und wie Anbieter entsprechende Hoffnungen wecken: „Da die Darreichungsform an die von Arzneimitteln anknüpft, wird zumindest indirekt eine gewisse Wirkmächtigkeit der Mittel suggeriert" (2011: 115). Gebrauchsweisen und Effekte von Medikamenten lassen sich schließlich nicht von ihrer konkreten Dinghaftigkeit trennen:

> Their „thinginess" provides patients and healers with a means to deal with the problem at hand. Medicines are tangible, usable in a concrete way: They can be swallowed, smeared on the skin, or inserted into orifices – activities that hold the promise of a physical effect. By applying a „thing", we transform the state of dysphoria into something concrete, into some thing to which the patient and others can address their efforts (Van der Geest u. a. 1996: 154).

Die Darreichungsform von Arzneien ist mithin kein vernachlässigbares Attribut (vgl. Greene 2013). Wenn *nutraceuticals* in dieser Hinsicht mehr mit Medikamenten als mit Lebensmitteln gemeinsam haben, bleibt dies – abgesehen von allen Inhaltsstoffen – nicht folgenlos für Konsummuster, Erwartungen und Wirkungen. Da Nahrungsergänzungsmittel, wie es auf der Webseite des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) heißt, nur aus „Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung in konzentrierter Form" bestehen dürfen, gelten sie rechtlich dennoch als Lebensmittel und werden als solche reguliert.[38]

Das Recht folgt der Prämisse, dass jeglicher Stoff im menschlichen Körper nur eine von zwei einander ausschließenden Funktionen erfüllen kann: Entweder handelt es sich um einen „Substanz- und/oder Energielieferant für unterschiedliche Prozesse des menschlichen Organismus", also einen Nährstoff mit ernährungsphysiologischer Funktion – oder um „spezifisch[e] Wirkstoff[e], welche bereits in sehr kleinen Mengen im Organismus Funktionsveränderungen nach sich ziehen können, da sie an Steuerungs- und Regelungsprozessen des Organismus beteiligt sind" (Sauter und Gerlinger 2011: 104). Solche Substanzen werden je nach ihrer Wirkung als Arznei- oder Gefahrenstoffe klassifiziert, während Nährstoffe die Hauptbestandteile von Lebensmitteln bilden (vgl. ebd.). Gleichwohl bleibt

38 Zitiert aus den Einschätzungen des BfR zur „[g]esundheitliche[n] Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln", siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016). Als Beispiele werden dort Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren, Ballaststoffe sowie Pflanzenextrakte genannt.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

die Differenzierung zwischen Nahrungs- und Arzneimitteln tautologisch, trotz der Bezugnahme auf die jeweiligen Inhaltsstoffe: „Lebensmittel fallen unter das Lebensmittelrecht und sind alle Stoffe oder Erzeugnisse, von denen nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass sie […] von Menschen aufgenommen werden und u.a. keine Arzneimittel […] sind" (ebd.: 105). Komplementär hierzu werden Arzneimittel dadurch gekennzeichnet, dass sie zur „Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten dienen" und keine Lebensmittel sind (ebd.). Nahrungsmittel wie auch Medikamente enthalten jedoch stets mehrere Bestandteile; „entscheidungsrelevant für die Zuordnung zu den sich normativ ausschließenden Kategorien" sind daher die „enthaltenen Mengen einzelner Substanzen" (ebd.: 106). Insofern die Möglichkeiten, Inhaltsstoffe in ihrer Menge und ihrer Zusammensetzung zu variieren, beinahe unbegrenzt sind, verwischen diesbezügliche Abgrenzungen allerdings (vgl. ebd.: 106). Folglich fällt „es zunehmend schwerer, eine ausschließliche ernährungsphysiologische oder spezifisch pharmakologische Wirksamkeit zu unterstellen, sodass Produkte mitunter schwer zuzuordnen sind" (ebd.: 179). Während Nahrungsergänzungsmittel *de facto* einen Graubereich zwischen Arznei- und Lebensmitteln eröffnen, zieht das Recht vermeintlich klare Grenzen. Um einen Begriff zu verwenden, den Latour in anderem Zusammenhang geprägt hat: Rechtliche Normen verrichten eine subtile konzeptuelle Reinigungsarbeit, um Nahrungsmittel und Medikamente voneinander zu separieren und diese Unterscheidung zu stabilisieren (vgl. 2002b: 57ff.). So erläutert das BfR die Vorgaben der einschlägigen „Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel" (NemV) wie folgt:

> Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel und keine Arznei. Obwohl Nahrungsergänzungsmittel in Form von Tabletten, Dragees oder Pulver angeboten werden, sind sie keine Arznei, sondern Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen. Als Lebensmittel müssen sie vor allem sicher sein und dürfen keine Nebenwirkungen haben.[39]

---

39 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016). Zum Wortlaut der NemV siehe http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/nemv/gesamt.pdf (31.10.2016). Die NemV setzt EU-Richtlinien um, insofern betreffen die obigen Absätze die Lage in der EU. Ähnliche Regelungen finden sich auch in anderen Rechtsordnungen. Die Rechtslage in den USA lässt sich wie folgt zusammenfassen: „Drugs (new chemical entities): single compounds intended to cure or prevent disease. Regulated through Food and Drug Administration (FDA) approval based on Investigational

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Demnach sind Nahrungsergänzungsmittel als Lebensmittel nicht nur nicht dazu geeignet, Krankheiten zu heilen oder vorzubeugen – sie *dürfen nicht* pharmakologisch wirksam sein: „Aus normativer Perspektive dürfen sie in allgemein üblicher Dosierung über die ernährungsphysiologische Wirkung hinaus keine besondere Wirksamkeit auf den Organismus ausüben" (Sauter und Gerlinger 2011: 105). Andernfalls, bei erwiesener therapeutischer Effektivität, wären sie Medikamente und müssten vor einer zwingend erforderlichen Zulassung in Anknüpfung an anerkannte medizinische Krankheitsklassifikationen ausgiebig überprüft werden (vgl. ebd.: 106). Ganz im Sinne der NemV urteilte ein Mitarbeiter des Unternehmens über die Effekte von Naturstoffen in *nutraceuticals*: „Streng genommen darf das gar nicht wirken, sonst wäre es Pharma" (X2, 21.3.2012, P223). Gegenüber der spezifischen Wirksamkeit, die Arzneimittel nachweisen müssen, gelten für Nahrungsergänzungsmittel andere Bedingungen. In der Praxis impliziert die Auflage, nicht wirksam zu sein, vor allem, dass keine krankheitsrelevanten Aktivitäten *bekannt sein dürfen*. Da *nutraceuticals* aber nicht so detailliert wie Wirkstoffe getestet werden, steht eigentlich nur fest, dass keine Wirksamkeit nachgewiesen ist. Derartige Effekte *auszuschließen*, ist jedoch unmöglich; stets sind weitere Untersuchungen denkbar – auf andere Wirkungen, in höherer Dosierung, für andere Indikationen oder an anderen Patientengruppen. Das Wissen bezüglich des Wirkungsspektrums von Verbindungen bleibt grundsätzlich lückenhaft. Wenn rechtlich gesehen als „[w]esentliches Entscheidungskriterium für die Substanzklassifizierung [...] die Wirksamkeitseigenschaft" dient (Sauter und Gerlinger 2011: 105), bleibt fraglich, wie weit diese Differenzierung tatsächlich trägt.

Gewiss ist hingegen: Als Nahrungsmittel hingegen unterliegen *nutraceuticals* lediglich einer stichprobenartigen Kontrolle durch die Lebensmittelüberwachungsbehörden der Bundesländer. Für ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit sind Hersteller und Vertreiber verantwortlich. Eine Zulassung oder Wirksamkeitsbewertung ist nicht vorgeschrieben; es genügt, Produkte vor der Markteinführung beim Bundesamt für Verbraucher-

---

New Drug (IND) status and a New Drug Application (NDA). An example is Taxol (paclitaxel). [...] Dietary Supplements (nutraceuticals): extracts of plants intended to supplement the diet. Health claims (structure-function claims) are possible but not disease claims. Regulated by the FDA based on premarket notification or history of use. Examples are garlic extract or milk thistle extract" (Gyllenhaal 2009: 789). In der medizinischen Fachliteratur werden die Auflagen für *dietary supplements* oft als zu lax kritisiert und für deren weite Verbreitung verantwortlich gemacht (vgl. z. B. Cohen 2016: 1453).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu registrieren.[40] Für Verbraucher heißt dies, dass Nahrungsergänzungsmittel nicht gesünder als andere Lebensmittel sein müssen, wie das BfR erläutert:

> Aus der Tatsache, dass ein Nahrungsergänzungsmittel im Handel ist, kann der Käufer nicht schließen, dass es sich um ein sinn- oder wertvolles Lebensmittel handelt. Nahrungsergänzungsmittel können auch dann auf dem Markt angeboten werden, wenn ihr ernährungspysiologischer [*sic*] Wert fraglich ist.[41]

Für Firmen bedeuten niedrigere regulatorische Auflagen, dass Risiken – im Vergleich zu pharmazeutischen Wirkstoffen – niedriger sind und der Zeitrahmen kürzer ist, innerhalb dessen sie Einkünfte erwarten können. Dass der Markt für Nahrungsergänzungsmittel Naturstoffanbietern Gelegenheiten bietet, lag für einige der MitarbeiterInnen auf der Hand. Mehrmals wurde z. B. betont, dass Projekte im Pharmabereich lukrativ, aber sehr langwierig und riskant seien, während in der *Food*- und der Kosmetikbranche geringere Gewinnmargen mit Aussichten auf raschere Einkünfte einhergingen (vgl. X6, 5.10.2011, P105). Schließlich verkaufen einige Partnerfirmen selbst Nahrungsergänzungsmittel bzw. Kosmetika an Verbraucher (vgl. X1, 16.1.2015, P563), während im Pharmabereich die Zahl der Akteure, die zwischen Naturstoffen und zugelassenen Arzneimitteln stehen, typischerweise viel höher ist. Verschiedene Produktkategorien haben mithin – kaum überraschend – unterschiedliche Vor- und Nachteile. Ein leitender Mitarbeiter eines Industrieverbands sprach so etwas abfällig von der „Ecke der Nahrungsergänzungsmittel" und betonte, dass diese im Vergleich zur Pharmabranche nicht sehr lukrativ sei: „Das ist eine Nische, da verdienen Sie aber auch nicht viel" (X5, 3.8.2011, P7). Doch weisen Nahrungsergänzungsmittel neben geringeren Risiken und rascheren Einkünften einen weiteren Vorzug auf: In diesem Bereich können Produkte verkauft werden, die für Pharmafirmen kaum infrage kommen, z. B. Extrakte oder Fraktionen, d. h. grob aufgetrennte Extrakte. Das Unternehmen erstellt so auch „Fraktionsbibliotheken zum Beispiel aus essbaren Pflanzen, die dann im Prinzip eher in den Nahrungsergänzungsmittelbereich fließen würden als in Pharmaprodukte" (X1, 2.2.2012, P37). Kunden aus der Phar-

---

40 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016).

41 Zitiert aus den „Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln" auf der Webseite des BfR, siehe http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_nahrungsergaenzungsmitteln-10885.html#topic_10892 (31.10.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

maindustrie erwerben demgegenüber fast ausschließlich reine Naturstoffe, d. h. ein deutlich enger umrissenes Produktspektrum. Lebensmittel- und Kosmetikfirmen bevorzugen mitunter Extrakte, nicht isolierte Reinsubstanzen. Dies kann aus mehreren Gründen vorteilhaft sein, wie der Leiter der Forschungsabteilung erklärte:

> X1: Also es können eben [folgende] Gründe sein: Kosten, weil es einfach billiger ist, nicht die Reinsubstanz zu machen, sondern nur einen Extrakt; Marketing, oder, äh, [es] kann aber auch Zulassungsfragen betreffen und was man dann aufs Label nachher draufschreiben muss. Da ist es vielleicht besser, wenn ich draufschreibe /
> I: Ach so, wenn die dann hinschreiben: „Kakaoextrakt", muss das weniger getestet werden /
> X1: „Enthält Kakaoextrakt" (lacht) /
> I: Als wenn sie schreiben: Substanz X, und es sieht natürlich (.) besser aus, potenziell /
> X1: Genau, sieht besser aus, ja, ja (X1, 11.1.2013, P43)!

Extrakte können je nach intendierter Verwendungsweise Vorzüge gegenüber Reinsubstanzen aus denselben Biomaterialien bieten, insbesondere dann, wenn Verbraucher direkt als Kunden adressiert werden. Denn deren implizite Präferenzenskala ist tendenziell nach dem intuitiven Anschein der Natürlichkeit von Inhaltsstoffen abgestuft: von Extrakten über isolierte Naturstoffe hin zu strukturell identischen synthetischen Verbindungen. Was als natürlich gilt, wird dabei selten explizit ausdiskutiert. Dies ändert nichts daran, dass „Naturverhältnisse stets eine ausgeprägte normative Bedeutung" und „bis heute einen kaum zu unterschätzenden Einfluß auf die öffentliche Meinung" haben; oftmals beeinflussen sie „indirekt auch [...] gesundheitspolitische und wirtschaftliche Entscheidungen, wenn etwa sog. ‚natürliche' und ‚chemische' Verfahren und Mittel zur vergleichenden Bewertung anstehen" (Schummer 2004: 629f.). Karafyllis setzt voraus, dass Naturprodukte „deskriptiv bestimmte Züge" tragen; allerdings „appellieren [sie] gleichzeitig normativ an moralische Intuitionen", also an „Werturteilsfragen, die mit den impliziten Assoziationen des Naturbegriffs verbunden sind" (2001: 57f.). „Die Idee von Naturprodukten" sei daher von „Ambivalenzen und Missverständnissen" geprägt, die auf die „mangelnd[e] Prägnanz des Ausdrucks ‚Natur'" zurückgehen sowie auf die „außerordentlich[e] Wandelbarkeit von dem, was als Natur angesehen werden kann und angesehen wird" (ebd.: 59). Für Anbieter von Naturstoffen und Extrakten ist es freilich nicht entscheidend, ob ihre Produkte unter Bezug auf mehrdeutige Kriterien beurteilt werden – sondern vielmehr, dass im Span-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nungsfeld dieser Ambivalenzen der als natürlich eingeschätzte Pol positiv besetzt und mit Attributen wie gesünder und ökologisch verträglicher assoziiert ist (vgl. ebd.: 62). In anderen Worten: „In jeder Verwendungsweise manifestiert sich die Vorstellung, dass Naturprodukte ‚besser' als andere Produkte sind" (ebd.: 100). Eines der Naturverständnisse, die Karafyllis herausarbeitet, lautet dementsprechend: „Natur ist das, was aufgrund von bestimmten Bedürfnissen als solche nachgefragt wird", also ein „Projektionsfeld und Interpretationsrahmen für unsere kulturell vermittelten Wünsche und Visionen" (ebd.).[42]

Wie natürlich ein Bestandteil eines Nahrungsergänzungsmittels ist, mag nur vage begründet sein; von Verbrauchern bevorzugt wird der Eindruck von Natürlichkeit allemal. Zweierlei Kriterien sind hierfür besonders ausschlaggebend: Zum einen spielt die Herkunft aus einem Biomaterial eine Rolle, zum anderen die Herstellungsweise. Als natürlich gelten also Bestandteile von Organismen, die verhältnismäßig wenig bearbeitet werden. Für Anbieter gilt es folglich, die Nutzung natürlicher Ausgangsmaterialien zu betonen und den Anschein naturgemäßer Produktion hervorzurufen bzw. nicht zu durchbrechen. Die konkreten physikalischen oder gar chemischen Verfahren, welche hierbei zum Einsatz kommen, sind nicht zwangsläufig entscheidend, denn ein genauer Einblick in die jeweiligen Verarbeitungsprozesse bleibt Endkunden meist vorenthalten. Vermutlich wird Natürlichkeit ohnehin weniger als solche wertgeschätzt, sondern vor allem aufgrund der gesundheitsfördernden Eigenschaften, mit welchen sie assoziiert wird – je natürlicher, desto gesünder. Diese weit verbreitete, doch seiner Meinung nach unzutreffende Einschätzung kommentierte der Leiter eines Biotechnologieindustrieverbands sarkastisch: „Da ist ein Algenextrakt drin oder was weiß ich, wo Leute dann denken: ‚Ah, Natur, schön, muss ja gut sein'" (X5, 3.8.2011, P7). Ob natürliche Inhaltsstoffe zu Recht für gesünder gehalten werden oder nicht – Anbieter versuchen selbstverständlich, von dieser Überzeugung zu profitieren.

---

42 Ob die Rede von „Naturverständnissen" bei Karafyllis eine Dichotomie von Natur und Gesellschaft bzw. Kultur voraussetzt, die ich zugunsten einer Nachverfolgung hybrider Beziehungsgeflechte unterlaufen möchte, kann hier offenbleiben (vgl. u. a. Latour 2002b). Für meine Argumentation ist lediglich Folgendes wichtig: Die Frage, was als natürlich eingeschätzt wird und welche Kriterien dafür relevant sind, ist normativ aufgeladen und lässt sich nicht allein unter Berufung auf naturwissenschaftliche Methoden und Befunde klären. Dies ist dann besonders einleuchtend, wenn die Abgrenzung von Natürlichem und Künstlichem dermaßen kontingent ist wie bei der Nutzung von Naturstoffen und Extrakten in diversen Produktkategorien.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Neben den niedrigeren regulatorischen Hürden und geringeren Risiken können aus Sicht von Naturstoffanbietern indes zwei verschiedene Motive dafür sprechen, verstärkt auf Nahrungsergänzungsmittel zu setzen. Beide haben damit zu tun, dass bestimmte Arten von Inhaltsstoffen für besonders gesund gehalten werden, messen allerdings deren natürlicher Herkunft einen unterschiedlichen Stellenwert bei – in beiden Fällen unter Bezug auf Prozesse auf molekularer Ebene. Einerseits stellt Natürlichkeit nichts als ein Attribut dar, das zu Werbezwecken genutzt werden kann, weil es Konsumenten wichtig ist. Kundenpräferenzen sind ein ausreichender Grund dafür, entsprechende Produkte anzubieten, und zwar unabhängig davon, dass die meisten Anbieter die implizite Voraussetzung dieser Präferenzen – die Annahme, dass natürlich *per se* gesünder ist – keineswegs teilen. Ein Gespräch über Aromastoffe, die problemlos synthetisiert werden können, doch bevorzugt aus Biomaterialien isoliert werden, da dies eine Kennzeichnung als natürliche Aromen gestattet, war aufschlussreich; ein Mitarbeiter bezweifelte ausdrücklich, ob die Einschätzungen vieler Verbraucher gut begründet sind: „Obwohl – eigentlich chemisch ist es genau dasselbe“ (X1, 13.1.2014, P553). Nicht umsonst ist eine zentrale Prämisse der Chemie, dass von strukturgleichen Substanzen gleich welcher Herkunft identische Eigenschaften zu erwarten sind; besondere Qualitäten, die auf ihre Herkunft zurückgehen, sind demnach ausgeschlossen.[43]

Andererseits gehen einige Naturstoffanbieter davon aus, dass der Nahrungsergänzungsmittelbereich auch deshalb einen Wachstumsmarkt darstellt, weil *nutraceuticals* durchaus einen gesundheitlichen Mehrwert haben können. Der Geschäftsführer des Unternehmens erläutert die Hintergründe dieser Annahme in einem Artikel in einer Zeitschrift zur Wirkstoffforschung (vgl. X8, 2007, P343): In einem Ausblick am Ende seines Beitrags zur therapeutischen und präventiven Verwendung von Naturstoffen beschäftigt er sich überraschenderweise kaum mit ihrem Potenzial als pharmazeutische Wirkstoffe. Stattdessen betont er ihre wachsende Rolle für *nutraceuticals*, genauer gesagt: Er prognostiziert, dass manche Naturstoffe aufgrund von Besonderheiten in ihrem molekularen Aufbau zur Verwendung in krankheitsvorbeugenden Nahrungsergänzungsmitteln prädesti-

43 Der Mitarbeiter ergänzte, dass man „mit etwas analytischem Aufwand feststellen [kann], ob eine Substanz natürlichen Ursprungs ist oder im weitesten Sinne aus Erdöl gemacht“, also synthetisiert wurde (X1, 12.1.2014, P552). Naturstoffe sind meist chiral und weisen eine typische Verteilung links- und rechtsdrehender Enantiomere auf; über eine enantioselektive Analyse der Chiralität von Molekülen lässt sich daher ermitteln, ob diese aus Biomaterialien stammen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

niert seien. Da nicht verschreibungspflichtige Präparate, die Präventionszwecken dienen, nicht zum Kerngeschäft dezidierter Pharmakonzerne gehörten, hätten, so der Geschäftsführer weiter, bislang vor allem Lebensmittelfirmen derartige Produkte angeboten. Die vorhandene Evidenz für den Nutzen der üblicherweise verkauften Vitamine, Mineralstoffe oder Pflanzenextrakte sei jedoch bestenfalls zweifelhaft. Die Stoßrichtung dieser Heranführung an das Thema legt nahe, worin er Chancen für spezialisierte Anbieter sieht: Durch Forschung an Fraktionen bzw. Naturstoffen soll es gelingen, *bessere* Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt zu bringen – solche mit mehr oder weniger klar belegten Effekten. Was damit gemeint ist, präzisiert er in einem später veröffentlichten Interview (vgl. X8, 2014, P561). Zu den Zielen, die mit *nutraceuticals* angestrebt werden, zählt er darin u. a. die Entwicklung ‚gesundheitsfördernder' Nahrungsergänzungsmittel. Den wissenschaftlichen Anspruch, mit dem diese Zielsetzung verfolgt werde, unterstreicht er ausdrücklich. Exemplarisch verweist er auf die Untersuchung bislang nicht beschriebener Inhaltsstoffe von Obst oder Gemüse; vielversprechend seien z. B. Substanzen, die, solange sie in einem Apfel enthalten seien, ihre Effekte nicht entfalten können, da Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen dies verhindern oder weil sie mitsamt dem jeweiligen Lebensmittel verdaut werden, bevor sie die passende Zielstruktur im Körper erreichen.

Der Ausdruck ‚gesundheitsfördernd' wurde in diesem Zusammenhang, so ist anzunehmen, bewusst gewählt. Das genaue Ausmaß der erwünschten Wirkungen, welche die Gesundheit fördern sollen, ohne im pharmazeutisch relevanten Sinne wirksam zu sein, bleibt dabei zwangsläufig vage. Die Differenzierung zwischen Lebensmitteln, die als gesund gelten, und Wirkstoffen, die belegbare therapeutische oder präventive Effekte aufweisen, wird so unterlaufen. Dies erinnert an die beinahe synonyme Verwendung der Begriffe für Heilmittel, Gewürze und Nahrungsmittel in der frühen Neuzeit. In einer Überblicksstudie zur transatlantischen Zirkulation von Arzneien wird z. B. betont, in welchem Maße sich diese Kategorien in der damaligen Zeit überlappten:

> [I]n several early modern European languages […] the word for ‚spice' and the word for ‚drug' were practically interchangeable. The most famous spices, such as pepper, cloves, cinnamon, nutmeg and mace, were indeed used at table to complicate and stimulate taste. But when ingested, they might also alter one's bodily and mental state (several also have psycho-active properties) in ways perceived to be beneficial. This made them useful as medicines, too, whether taken alone or mixed with other ingredients. Until recent centuries, then, the distinc-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> tion between foods and medicines was often noted more in how they were used – the reasons for and methods of taking them – than in any fundamental distinction of substance (Cook und Walker 2013: 338f.).

Die heutigen Abgrenzungen sind historisch betrachtet jungen Datums – was nichts daran ändert, dass *nutraceuticals* in einer rechtlichen und begrifflichen Grauzone angeboten werden, die von Spannungen zu den Vorgaben der Nahrungsergänzungsmittelverordnung durchzogen ist. Grenzlinien zwischen Bereichen, deren Unterscheidbarkeit das Recht voraussetzt wie auch im alltäglichen Vollzug performativ aufrechterhält, büßen an Trennschärfe ein, wenn an gesundheitsfördernden Substanzen geforscht wird, die nicht im engeren Sinne heilen sollen.

Der Geschäftsführer räumt in seinem Artikel freilich ein, dass es nicht leichtfällt, die Effekte einer präventiven Nutzung von *nutraceuticals* sicher nachzuweisen. Er führt dies auf mehrere Aspekte zurück, welche die Durchführung klinischer Studien zur Krankheits- oder Symptomvorbeugung erschweren bzw. deren Aussagenkraft mindern; so sei oftmals eine lange Studiendauer nötig, damit sich etwaige subtile Differenzen überhaupt manifestieren können, abgesehen von Wechselwirkungen mit diversen anderen Faktoren. Relevante und klar messbare Endpunkte festzulegen, sei ebenfalls schwierig (vgl. X8, 2007, P343). Wie lässt sich z. B. testen, ob ein Präparat die erhoffte probiotische Wirkung zeigt, die wiederum indirekt – auf so vielfältige wie unspezifische Weise – die Gesundheit fördern soll? Genügt es zu belegen, dass sich die Darmflora wie erwünscht verändert, dass sich also bestimmte Bakterien stärker vermehren als andere? Oder sind Parameter wie Körpergewicht, Blutdruck oder einer der vielen denkbaren Entzündungsmarker entscheidend? Die Forschung an Nahrungsergänzungsmitteln, die vorbeugend wirken sollen, bewegt sich mithin selbst dann in einer Grauzone, wenn Anbieter nicht beabsichtigen, das Fehlen zulassungsrechtlicher Auflagen auszunutzen. Nicht immer ist es ohne Weiteres möglich, präventive Effekte eindeutig nachzuweisen. Insofern ist es folgerichtig, dass der Geschäftsführer die Prämisse, Menschen könnten nur entweder gesund oder krank sein, in dem genannten Interview als veraltetes Schwarz-Weiß-Denken bezeichnet (vgl. X8, 2014, P561). Als Kontrastfolie sei auf ein Urteil des Europäischen Gerichtshofs verwiesen, das Anforderungen spezifiziert, die zulassungsfähige Medikamente erfüllen müssen; Sauter und Gerlinger fassen den Gerichtsentscheid folgendermaßen zusammen: „Für die Einstufung einer Substanz als Arzneimittel reiche es nicht aus, wenn ein Erzeugnis die Gesundheit im Allgemeinen fördert, vielmehr müsse es wirklich die Funktion der Verhütung oder Heilung (einer Krankheit) besitzen“ (2011: 106). Das Gericht forderte also

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wirksamkeit in Bezug auf konkrete, identifizierbare Krankheiten, nicht nur eine positive Beeinflussung des Gesundheitszustands.

Auch in Bezug auf die verwendeten Substanzen betont der Geschäftsführer, dass es mitunter unmöglich sei, klare Differenzen zwischen Wirkstoffen, die zur Krankheitsbehandlung genutzt werden, und solchen, die zur Vorbeugung geeignet sind, zu benennen (vgl. X8, 2007, P343). Im weiteren Verlauf des Artikels führt er gleichwohl einige Kriterien an, aufgrund derer manche Verbindungen kaum Chancen hätten, jemals zu pharmazeutischen Wirkstoffen zu werden, aber großes Potenzial für Nahrungsergänzungsmittel aufwiesen; seine Erläuterungen sind hilfreich, um die Handlungsspielräume von Anbietern wie auch die verschiedenen Optionen zur Nutzung von Naturstoffen nachvollziehen zu können. Als Beispiel erwähnt er die Isoflavone, eine Substanzklasse, in der bisher keine Arzneistoffe zugelassen worden sind, trotz zahlreicher Entwicklungsprojekte mehrerer Pharmafirmen. Zugleich seien viele *nutraceuticals* erhältlich, die Isoflavone, vor allem solche aus Sojabohnen, enthielten; oft würden diese mit der Absicht konsumiert, Wechseljahresbeschwerden abzumildern oder Krebserkrankungen vorzubeugen. Ob einzelne Isoflavone hierfür einen Nutzen haben, ist bislang nicht erwiesen.[44] Der Artikel beschäftigt sich insbesondere mit einem Isoflavon, das u. a. in Rotklee und Sojabohnen vorkommt: Zwar seien einige vielversprechende biologische Aktivitäten dieses Naturstoffs bekannt, einschließlich einer Hemmung des Wachstums mancher Tumoren; doch eben diese Vielfalt an Wirkungen erschwere jegliche pharmazeutische Entwicklung. Mit einem treffenden Ausdruck spricht der Geschäftsführer von einer Substanz mit besonders ‚promiskuitiven' Bindungseigenschaften, die alles andere als selektiv an diverse Rezeptoren binde – aus Sicht der Pharmaindustrie ein denkbar ungeeigneter Wirkstoffkandidat. Denn für Arzneien werden, ganz im Gegenteil, Verbindungen bevorzugt, die an möglichst wenigen Rezeptoren aktiv sind. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit unbeherrschbarer Nebenwirkungen selbst bei hoher Dosierung. Wenn schon *in vitro* diverse Bioaktivitäten festgestellt werden, ist das Risiko, dass später unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, hingegen größer. Es ist nicht *per se* ausgeschlossen, nicht-selektiv bindende Substanzen mit Erfolg zu Wirkstoffen zu machen; doch erfordert dies auf jeden Fall einen enormen Arbeitsaufwand bei der medizinalchemischen

44 Die zuständige *European Food Safety Authority* (EFSA) hat bisher, soweit mir bekannt ist, alle *health claims* zu Soja-Isoflavonen zurückgewiesen (vgl. EFSA Panel on Dietetic Products 2011). Zur Bedeutung von *health claims* siehe die folgenden Seiten.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Optimierung und erhöht das Risiko, in der Entwicklung zu scheitern. Während nicht-selektive Bindungseigenschaften im Pharmabereich klar gegen eine Verbindung sprechen, können sie für *nutraceuticals* sogar ein Vorteil sein. So hält der Geschäftsführer das als Beispiel herangezogene Isoflavon *nicht trotz*, sondern *wegen* seiner Promiskuität für besonders geeignet für vorbeugende Präparate. Eine unspezifische Wirkungsweise bedeute schließlich, dass auch spezifische schädliche Effekte unwahrscheinlich sind. Moderate positive Einflüsse seien bei langfristiger Einnahme dennoch denkbar, selbst dann, wenn Substanzen nicht allzu spezifisch wirken.

Vor diesem Hintergrund prognostiziert der Artikel im Hinblick auf die künftige Nutzung von Naturstoffen, dass weitere ‚gefallene Engel der pharmazeutischen Wirkstoffentdeckung' in niedriger Dosierung vor einer Karriere als Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln stünden (X8, 2007, P343). Was heißt es aber, Verbindungen, die – aus welchen Gründen auch immer – nicht den erhofften Erfolg als Arzneistoffe hatten, als ‚gefallene Engel' zu bezeichnen? Zunächst verweist die Metapher darauf, dass neue Wirkstoffe häufig mit übertriebenen Hoffnungen begrüßt werden, was beinahe zwangsläufig zu ebenso überzogener Enttäuschung führt, wenn es nicht gelingt, darauf basierende Medikamente zu entwickeln.[45] Gescheiterte präklinische oder klinische Wirkstoffkandidaten darauf zu untersuchen, ob sie für eine Zweitverwertung in Nahrungsergänzungsmitteln brauchbar sind, hat insofern zweierlei Vorzüge. Zum einen kann ein vorheriger Hype Ansatzpunkte für das Marketing bieten; jede Substanz, die einst als vielversprechender Wirkstoff gehandelt wurde, muss Bioaktivitäten gezeigt haben, auf die für einen anderweitigen Gebrauch verwiesen werden kann. Zum anderen lassen sich so vorherige Forschungsergebnisse für die Entwicklung weiterer Produkte nutzen; gescheiterte Projekte aus dem Pharmabereich können Daten, Substanzen und Stichworte für *nutraceuticals* liefern. Flexibilität bezüglich der möglichen Produktkategorien vergrößert demnach die Spielräume für eine Weiterverwertung.

Die Effekte von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln werden mithin nach verschiedenen Kriterien beurteilt. Im Fall von *nutraceuticals* sind moderate, eher unspezifische Effekte durchaus erwünscht, sofern ihre Unschädlichkeit gewahrt bleibt; diese ist gesetzlich gefordert, wird aber erst dann stichprobenartig kontrolliert, wenn Produkte bereits auf

45 Vergleichbare Zyklen von Prognosen, Hoffnungen und Enttäuschungen analysieren Nik Brown und Mike Michael am Beispiel von Projekten in der Biotechnologie im Rahmen ihrer Soziologie der Dynamik von Erwartungshaltungen (vgl. Brown 2003; Brown und Michael 2003).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dem Markt sind. Arzneimittel hingegen haben strenge Anforderungen hinsichtlich spezifischer krankheitsbezogener Wirkungen zu erfüllen. Pharmafirmen müssen dies in klinischen Studien nachweisen; nicht zuletzt aus diesem Grund bevorzugen sie Substanzen mit selektiven, klar nachvollziehbaren Wirkungen, die zu aussagekräftigen Ergebnissen führen. Die langfristigen Effekte präventiv genutzter Nahrungsergänzungsmittel lassen sich auf diesem Wege nicht immer erfassen. Sind Naturstoffe, denen eine zweite Chance als Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln gegeben wird, dann wirksam oder nicht? Sind sie zu schlecht für Arzneien, doch gut genug für Nahrungsergänzungsmittel? Oder wirken sie vielleicht vorbeugend und symptomlindernd, ihre gesundheitsfördernden Effekte sind mit den Verfahren, die zur Überprüfung von Medikamenten etabliert wurden, aber nicht zu belegen? *Nutraceuticals* bieten Firmen den entscheidenden Vorzug, dass all dies offenbleiben kann: Die Frage, ob sie wirken und wie dies nachgewiesen werden kann, muss nicht beantwortet werden. Ob durch die Nutzung gescheiterter Wirkstoffe für Nahrungsergänzungsmittel bewusst Spielräume innerhalb einer rechtlichen Grauzone ausgereizt werden, oder ob Anbieter davon ausgehen, dass ihre Produkte langfristig gesehen die Gesundheit fördern, kann offenbleiben; vermutlich überlagern sich beide Aspekte. Angesichts dessen ist es kein Zufall, dass die – vermeintlichen oder tatsächlichen – Effekte von *nutraceuticals* mit Schlagwörtern erläutert werden, die eindeutige Zuordnungen umgehen.

Doch wie können solche Produkte beworben werden, ohne Verbraucher mit falschen, überzogenen oder nicht belegten Angaben zu ihren Wirkungen irrezuführen? Anstelle einer Zulassungspflicht für Präparate vor ihrer Markteinführung sieht die *Health Claims*-Verordnung der EU vor, dass jegliche gesundheitsbezogene *Aussage* zu Inhaltsstoffen behördlich überprüft und zugelassen werden muss.[46] Auf der Webseite des BfR werden die Vorgaben der Verordnung wie folgt zusammengefasst: Firmen dürfen „nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel nur noch verwenden, wenn sie auf einer Positivliste der EU aufgeführt sind […]. Somit gilt das Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt, d.h., dass alles[,] was nicht erlaubt [ist], verboten ist".[47] Zur Erläuterung werden ei-

46 Die offizielle Bezeichnung des als *Health-Claims*-Verordnung bekannten Regelwerks lautet „Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel". Siehe http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX:02006R1924-20121129 (17.11.2016).

47 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/health_claims-9196.html (17.11.2016). Alle folgenden Zitate stammen von dieser Webseite.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nige Aussagen genannt: Zulässig sind Angaben wie „Calcium ist wichtig für gesunde Knochen“ oder „eine ausreichende Calcium-Zufuhr kann zur Verringerung des Osteoporose-Risikos beitragen“; also „Aussagen über die Bedeutung eines Nährstoffs (oder einer anderen Substanz) für das Wachstum, die Entwicklung und die Körperfunktionen oder zu deren physiologischen Funktion [*sic*]“ oder solche, „die auf eine Verringerung eines Krankheitsrisikos hinweisen“. Ausgeschlossen ist eine Zulassung von Aussagen, „die eine arzneiliche Wirkung suggerieren oder eine Krankheitsheilung versprechen“, wie z. B. „Vitamin C – Zur Linderung von Erkältungskrankheiten“. *Health Claims* können somit aus zweierlei Gründen zurückgewiesen werden: Entweder, weil die *European Food Safety Authority* (EFSA) die für den Zusammenhang zwischen einem Stoff und dessen gesundheitlicher Bedeutung verfügbare Evidenz als nicht ausreichend robust und aussagekräftig bewertet – oder, weil eine Aussage zu weit geht und eine therapeutische Wirksamkeit beansprucht, die nur zugelassene Arzneien haben dürfen. Anbieter müssen sich daher auf in der veröffentlichten Positivliste enthaltene Aussagen beschränken oder eine Überprüfung ihrer *Claims* durch die EFSA beantragen. Welche Aussagen bisher akzeptiert oder zurückgewiesen worden sind, ist über das *EU Register on nutrition and health claims* einsehbar, wie auch beantragte *Health Claims*, zu denen eine Entscheidung noch aussteht.[48]

Werden gesundheitsbezogene Angaben nicht genehmigt, bedeutet dies nicht, dass Produkte nicht angeboten werden dürfen; sie dürfen lediglich nicht mit den betreffenden Aussagen beworben werden. Abgesehen von den Auflagen in Bezug auf *Health Claims* ist es also ohne größere Einschränkungen möglich, *nutraceuticals* auf den Markt zu bringen. Im schlimmsten Fall, d. h. dann, wenn eine Aussage nicht akzeptiert wird, muss ein Hersteller seine Marketingstrategie ändern, kann das jeweilige Präparat aber weiterhin verkaufen. Die Ablehnung eines Antrags auf eine gesundheitsbezogene Angabe ist demnach viel weniger schwerwiegend als die Nichtzulassung eines pharmazeutischen Wirkstoffs. Was überhaupt scheitern kann und welche Folgen dies hat, hängt damit zusammen, auf welche Ziele der jeweils relevante rechtliche Rahmen abstellt; im Fall der *Health Claim*-Verordnung ist dies der Schutz der Verbraucher vor irreführenden Werbeaussagen. Dass für Nahrungsergänzungsmittel kein Wirk-

48 Siehe http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home (17.11.2016). Für einen Überblick zur *Health-Claim*-Verordnung sowie dazu, wie vorgeschlagene Aussagen geprüft werden, siehe https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/nutrition (17.11.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

samkeitsnachweis verlangt wird, ist kein Versäumnis, sondern eine logische Folge dieser Zielsetzung und ihrer Prämissen. Krankheiten zu heilen liegt im Sinne der Verordnung außerhalb des Funktionsspektrums von Lebensmitteln, zu denen *nutraceuticals* gezählt werden. Daher ist es weder nötig noch angebracht, ihre therapeutische Effektivität zu überprüfen. Zuständig ist mit der EFSA nicht umsonst eine Lebensmittelsicherheitsbehörde; zudem bezieht sich die *Health Claims*-Verordnung allgemein auf Lebensmittel, nicht nur auf Nahrungsergänzungsmittel, obgleich sie für diese besonders relevant ist. Zwischen Aussagen zur Reduzierung von Krankheitsrisiken und solchen, die Heilung versprechen oder suggerieren, mag eine äußerst feine Trennlinie verlaufen – das Recht setzt dennoch voraus, dass sich die Kategorien ‚gesundheitsbezogen' und ‚krankheitsbezogen' auseinanderhalten lassen. Auf den beiden Seiten dieser Grenzlinie gelten unterschiedliche Regeln: Einerseits zulassungspflichtige Arzneimittel mit krankheitsbezogenen Wirkungen, die nachgewiesen werden müssen, andererseits Lebensmittel, in Bezug auf welche nur offiziell geprüfte gesundheitsbezogene Aussagen gestattet sind.

Trotz aller Bemühungen der Gesetzgeber und Behörden um klare Abgrenzungen zwischen Lebensmitteln und Arzneien: Teilweise werden in beiden Bereichen dieselben Substanzen untersucht. Anbieter können und müssen mitunter auswählen, mit welcher Zielsetzung sie eine Verbindung weiterentwickeln. Die Eigenschaften von Substanzen geben dies nicht immer eindeutig vor. Wenn die Bioaktivität einer isolierten Verbindung sowohl eine Entwicklung als Leitstruktur für Arzneimittel wie auch als Inhaltsstoff von *nutraceuticals* möglich erscheinen lässt, sind Entscheidungen unumgänglich. Oft sind dabei geschäftliche Abwägungen und pragmatische Überlegungen ausschlaggebend, nicht kategorische Differenzen zwischen Produktbereichen und Wirksamkeitsspektren. Insbesondere die erforderlichen finanziellen Ressourcen und die Risiken, die Firmen einzugehen bereit sind, spielen eine Rolle.

Ein Fallbeispiel, das der Rechtswissenschaftler Peter Drahos in seinem Buch über *Intellectual Property, Indigenous People and their Knowledge* anführt, mag zur Veranschaulichung dienen: Er berichtet von einem Naturstoff, den ForscherInnen einer australischen Universität aus einer Pflanze gewonnen hatten, die von einer *Aborigenes*-Gruppe traditionell als Heilmittel genutzt wurde. Nach vielversprechenden ersten Tests wurde die Verbindung in der Presse bereits als Wirkstoff für neuartige Schmerzmittel gehandelt. Die weitere Entwicklung verlief stockend: Die Universität schloss ein Abkommen mit einer kleinen Pharmafirma, die allein nicht über die Mittel verfügte, um ein Medikament auf den Markt zu bringen, und hier-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

für auf finanzkräftigere Partner angewiesen gewesen war (vgl. 2014: 120f.). Die Firma stand vor folgender Entscheidung:

> In general terms a company in this kind of situation has to decide whether to use the discovered compounds to develop a product that meets all the regulatory standards of a registered medicine (amongst other things, this means full-scale human trials) or whether to aim for a complementary medicine where the standards are much less onerous (ebd.: 121f.).

Was für komplementärmedizinische Präparate gilt, trifft erst recht auf Nahrungsergänzungsmittel zu: Die regulatorischen Auflagen sind weniger umfassend, weshalb Produkte schneller auf den Markt kommen können.[49] In dem genannten Beispiel wurde dennoch angestrebt, die Verbindung zu einem Arzneistoff zu entwickeln. Allerdings war die Substanz strukturell höchst komplex und ließ sich nicht auf rentable Weise synthetisieren; sie musste weiterhin aus Biomaterialien isoliert werden. Naturstoffe, die nicht

---

49 Der Fall der von den indigenen San traditionell zur Unterdrückung von Hunger und Durst verwendeten südafrikanischen Hoodia-Pflanze (*Hoodia gordonii*) illustriert dies ebenso (vgl. Foster 2016: 127 & 138; Wynberg 2010; Wynberg und Laird 2007: 27f.): Der südafrikanische *Council for Scientific and Industrial Research* (CSIR) meldete 1997 ein Patent auf die aktiven Inhaltsstoffe der Pflanze an und schloss im folgenden Jahr ein Abkommen mit dem britischen Unternehmen Phytopharm, das auf pflanzliche Heilmittel spezialisiert ist. Phytopharm vergab wenig später eine Lizenz an Pfizer; der US-Konzern wollte Hoodia-Inhaltsstoffe als Grundlage eines Medikaments gegen Übergewicht nutzen. Aufgrund interner Umstrukturierungen beendete Pfizer aber nach wenigen Jahren dieses Vorhaben und gab die Rechte an Phytopharm zurück. Darauf begann Phytopharm ein Kooperationsprojekt mit Unilever, um gemeinsam *nutraceuticals* zu entwickeln, die beim Gewichtsverlust helfen sollten. Nach unbefriedigenden Testresultaten einer klinischen Studie mit Hoodia-Extrakten, die zudem unerwünschte Nebenwirkungen hatten, beendete auch Unilever die Arbeit an Hoodia-Produkten. Dennoch sind seit Jahren unzählige Hoodia-Präparate auf dem kaum regulierten Markt für Nahrungsergänzungsmittel erhältlich – Riegel, Pulver, Getränke oder Tabletten, die als Schlankmacher angepriesen werden, oft von Anbietern, die von dem Hype um Hoodia einige Jahre zuvor zu profitieren suchen. Meist enthalten diese Produkte lediglich Hoodia-Pulver und umgehen so das Patent des CSIR auf einzelne Inhaltsstoffe von Hoodia-Extrakten. In diesem Fall werden also Nahrungsergänzungsmittel verkauft, obwohl bislang alle Studien zu negativen Ergebnissen geführt haben. Auf die Debatten um Biopiraterie, traditionelles Wissen und die Beteiligung der San kann ich nicht eingehen; siehe hierzu die oben genannten Quellen sowie den Sammelband *Indigenous peoples, Consent and Benefit Sharing: Lessons from the San-Hoodia Case*, der diesen Fall und seine Kontexte beleuchtet (vgl. Wynberg u. a. 2009).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mit vertretbarem Aufwand synthetisiert werden können, sind für Partner in der Industrie aber meist unattraktiv. Nach einiger Zeit gab die beteiligte Firma deshalb die Rechte an der Substanz an die Universität zurück; diese bemühte sich anschließend darum, philanthropische Stiftungen dazu zu bewegen, eine Bearbeitung des Wirkstoffs zu finanzieren (vgl. ebd.: 122). Wie Drahos betont, handelt es sich um keinen ungewöhnlichen Verlauf eines derartigen Projekts: Versuchen kleinere Firmen, ein Medikament allein zu entwickeln, stellt dies für sie eine große Herausforderung dar, die mindestens so viel Geduld wie Glück erfordert.

Das Fallbeispiel rückt eine wichtige Ausgangsbedingung in den Vordergrund: Die Entwicklung der meisten pharmazeutischen Wirkstoffe scheitert früher oder später bzw. wird vor einer etwaigen Zulassung eingestellt. Firmen sind regelmäßig gezwungen abzuwägen, wie sie vorgehen, wenn präklinische oder klinische Tests nicht die erhofften Ergebnisse zeigen: Beenden sie ein Projekt komplett? Kommt eine Zweitverwertung für *nutraceuticals* infrage? Ist es das Risiko wert, weitere Forschung zu finanzieren, um noch zu einem Erfolg zu kommen? Denn auch ‚gefallene Engel' der Wirkstoffentdeckung sind nicht zwangsläufig endgültig gescheitert; vielleicht wartet der Durchbruch sozusagen hinter der nächsten Ecke und es bedarf lediglich zusätzlicher medizinalchemischer Bearbeitung und weiterer Testreihen. Die Gewinnmargen, die mit Arzneien erzielt werden können, sind – wie gesagt – viel höher als die im Nahrungsergänzungsmittelbereich. Daher werden Wirkstoffe oftmals weiter optimiert, solange Firmen sich Chancen auf eine Zulassung, einen Verkauf oder eine Auslizenzierung ausrechnen und bereit sind, die damit einhergehenden Risiken auf sich zu nehmen. Die ökonomische Rationalität liegt auf der Hand; welche Schlussfolgerungen daraus im Einzelfall zu ziehen sind, hingegen nicht. Wie lange und mit wie viel Aufwand verfolgen Unternehmen die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung und ab welchem Punkt ziehen sie alternative Verwertungsmöglichkeiten in Betracht? Es überrascht nicht, dass manche Firmen – zumindest solche, die sich nicht von vornherein auf den Pharmasektor beschränken – beim Auftreten größerer Hindernisse bevorzugen, Verbindungen, die durchaus Potenzial als Arzneistoffe zeigen, für *nutraceuticals* zu nutzen.

Was als wirksam gilt, wie sich dies bestimmen lässt und welche Anforderungen an Nachweisverfahren gestellt werden, ist dennoch von entscheidender Bedeutung für die Einordnung von Produkten in verschiedene Kategorien. Und davon wiederum hängt ab, zu welchen Bedingungen diese angeboten werden können – über welche Wege sie für wen verfügbar sind, welchen Restriktionen ihre Abgabe unterliegt, wie für sie geworben wer-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den darf und ob Krankenkassen die Kosten übernehmen. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteln und anderen therapeutischen Interventionen hat sich das Modell randomisierter kontrollierter Studien (*randomized controlled trials*, abgekürzt als RCT) durchgesetzt. Im Folgenden gehe ich knapp auf deren Hintergründe und Prämissen ein, vor allem im Hinblick darauf, inwiefern sie auf andere Produkte anwendbar sind. In RCTs wird die Intervention, deren Effekte belegt werden sollen, an – je nach der jeweiligen Phase – Gesunden oder PatientInnen getestet, um ihre Sicherheit, Nebenwirkungen und Wirksamkeit hinsichtlich im Voraus festgelegter Endpunkte, die als Erfolgskriterien dienen, zu beurteilen. Als Vergleichsparameter dienen die Werte einer Kontrollgruppe, die entweder mit einem Placebo oder einer üblichen Standardtherapie behandelt wird. Die Einteilung in Gruppen erfolgt zufällig und sollte, soweit die Art der Intervention dies zulässt, weder den ProbandInnen noch dem Personal bekannt sein, um unbewusste Verzerrungen durch eine ungleiche Behandlung bzw. Einstellung der Teilnehmenden auszuschließen. Man spricht daher von doppelblinden randomisierten Studien. Zur Kontrolle wird überprüft, ob die Ergebnisse statistisch signifikant sind, was große Studienpopulationen erfordert; nur unter dieser Voraussetzung kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die ermittelten Effekte nichts als eine Zufallsverteilung von Reaktionen widerspiegeln.

Zur Legitimierung des Rückgriffs auf RCTs – höchst kostspielige und zeitaufwendige Verfahren – dienen zweierlei Argumentationsstränge. Zum einen geht es um Belange des Verbraucherschutzes und der Gesundheitsvorsorge: Es gilt sicherzustellen, dass Heilmittel wirken und die Gesundheit von PatientInnen nicht gefährden. Nicht zufällig wird in historiografischen Studien zur Etablierung von RCTs häufig der Skandal um die massenhaften Schädigungen Neugeborener durch Thalidomid, den Wirkstoff des Schlafmittels Contergan, genannt, in dessen Gefolge in mehreren Ländern die gesetzlichen Vorschriften zur Überprüfung und Zulassung neuer Medikamente verschärft wurden (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2175; Schwerin 2009: 265). Zum anderen wird oft auf die begrenzten finanziellen Ressourcen verwiesen, über die öffentliche Gesundheitssysteme verfügen. Aus diesem Grund übernehmen Krankenkassen tendenziell nur die Kosten solcher Behandlungen, für deren Wirksamkeit bestimmte Evidenzkriterien erfüllt sind:

> Purchasing authorities can control costs by limiting the availability of interventions according to the extent to which ‚evidence' (defined in clinical epidemiological terms) is available to support the provision of

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> particular interventions for specific patient populations (Lambert u. a. 2006: 2615).

Die Anführungsstriche in dem Zitat deuten es freilich an: Wie Evidenz generiert wird und inwiefern klinische Studien ein geeignetes oder gar das einzig brauchbare Instrument hierfür darstellen, versteht sich nicht von selbst. In aller Klarheit wird dies in einem Beitrag zur Rolle verschiedener Formen von Evidenz bei der Bewertung alternativmedizinischer Ansätze betont: „There is no such thing as The Evidence, just competing bodies of evidence" (Barry 2006: 2648). Durch den Anspruch, dass Medizin auf Evidenz basieren sollte,[50] sowie die Beschränkung der zulässigen Evidenz auf die Ergebnisse von RCTs wird indes „eine Logik der messenden klinischen Beobachtung und statistischen Datenanalyse in die medizinische Wissenschaft" importiert, in deren Zentrum „die randomisierte klinische Studie [...] mit definierten Endpunkten und möglichst genau kalkulierten Fallzahlen" steht (Borck 2016: 158). Auf klar umrissene Fragen liefern RCTs in den meisten Fällen aussagekräftige Antworten; insofern weisen sie eine „hohe Funktionalität" auf (ebd.: 159). Ihre „Vormachtstellung als Lieferant zuverlässiger Evidenz" formt jedoch „medizinisch[e] Entscheidungsprobleme in Richtung auf Fragestellungen um, die sich durch ein geschicktes Studiendesign mit vertretbarem Aufwand klären lassen", aber „nicht mit der Wirklichkeit ärztlich medizinischer Praxis gleichgesetzt werden" dürfen (ebd.). Unabhängig davon, wie elaboriert die Protokolle sind, die RCTs zum Goldstandard der Evidenzgenerierung machen:[51] Sie erfassen nur einen Ausschnitt aller beschreibbaren Symptome und Wirkungen in

---

50 Der heute so prominente Begriff *Evidence-Based-Medicine* hat sich erst in den 1990-er Jahren durchgesetzt (vgl. Raspe 2018).

51 Die Rede von klinischen Studien als „Goldstandard" ist seit den 1980-er Jahren gebräuchlich (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2176). Historiografische Studien zeigen freilich Brüche und aus heutiger Sicht überraschende Wendungen in der vermeintlich eindeutigen Fortschrittsgeschichte der RCTs. So wurden im Zuge der Etablierung klinischer Studien diverse heterogene Elemente und Methoden verbunden, deren Zusammenwirken keineswegs selbstverständlich war und bei einigen Akteuren zunächst auf Ablehnung stieß: Pharmafirmen beklagten die hohen Kosten und den Zeitaufwand für Studien, die sie nicht für zwingend erforderlich hielten, da ärztliche Anwendungsbeobachtungen und Fallstudien ihrer Ansicht nach einen ähnlichen Zweck erfüllten. MedizinerInnen wiederum beschwerten sich u. a. darüber, dass durch klinische Studien ihre Autonomie eingeschränkt werde und es ethisch nicht vertretbar sei, PatientInnen in Kontrollgruppen eine Behandlung vorzuenthalten (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2175; Lambert u. a. 2006: 2615). Der Medizinhistoriker Harry Marks folgert angesichts dessen, dass der Siegeszug der RCTs nicht absehbar war; Voraussetzung war „the naturalisation of

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

einer konkreten Population. Erst infolge dieser engen Fokussierung sind sie in der Lage, verhältnismäßig präzise Resultate zu liefern. Ob ihre Ergebnisse für die Behandlung anderer PatientInnen repräsentativ sind, kann innerhalb derselben Studien nicht geklärt werden, obgleich es implizit vorausgesetzt wird (vgl. Barry 2006: 2648f.). Die Grenzen von RCTs treten gleichwohl in den Hintergrund, wenn unter Berufung auf quantifizierbare Effekte und Massen an Daten eine Rhetorik der Evidenz mobilisiert wird (vgl. ebd.).

Die Verengung auf Fragen, die durch klinische Studien gut zu beantworten sind, bedingt, dass „die medizinische Wirklichkeit zunehmend zu einer Welt RCT-formatierter Probleme wird" (Borck 2016: 159). Welcherlei Fragestellungen werden in diesem Sinne vorrangig bearbeitet? Welche Art von Interventionen lässt sich mithilfe klinischer Studien gut bewerten, welche weniger gut? Prädestiniert für RCTs sind „fest umrissene Interventionen wie der Test eines neuen Arzneistoffes oder Medizinprodukts" (ebd.). In solchen Fällen kann oft relativ eindeutig ermittelt werden, wie der jeweilige Eingriff klar definierte Parameter beeinflusst – z. B. Entzündungs- oder Risikomarker im menschlichen Organismus, die Verbreitung von Pathogenen oder das Wachstum bzw. den Rückgang von Tumoren. Mit anderen Worten: In erster Linie wird das gemessen, was sich ohne große Schwierigkeiten messen und abgrenzen lässt. Subtile und komplexe Interventionen bzw. Auswirkungen sind demgegenüber schlechter zu erfassen und fallen tendenziell durch das Raster, mithilfe dessen RCTs die Vielfalt menschlicher Befindlichkeiten und physiologischer Zustände strukturieren, so relevant sie für medizinische Praktiken und das Befinden von PatientInnen auch sein mögen (vgl. Barry 2006: 2650; Lambert u. a. 2006: 2615). Der Medizinhistoriker Cornelius Borck veranschaulicht dies anhand eines einleuchtenden Beispiels:

> Bei klinischen Konstellationen wie erhöhten Blutfettwerten mögen beispielsweise geänderte Essgewohnheiten ebenso starke oder sogar stärkere Effekte als ein Arzneistoff haben, aber es liegt in der Natur der Sache, dass sich deren Effekte schwieriger abgrenzen lassen – weshalb die Empfehlungen für Blutfettwerte jeweils an die verfügbaren Pharmaka angepasst werden (2016: 159f.).

---

the clinical trial – taking an unfamiliar and sometimes disturbing set of practices – random allocation, professions of ignorance, etc. – and presenting them as if they were a natural extension of traditional research" (2009: 88).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die Möglichkeiten, Evidenz im Sinne klinischer Studien zu generieren, sind somit nicht für alle Interventionen gleich. Daraus kann ein „subtile[r] Veränderungsdruck in Richtung auf pharmakologische und instrumentelle Interventionen" (Borck 2016: 159) resultieren, also zugunsten derjenigen Eingriffe, für die am meisten eindeutige Daten aus klinischen Studien verfügbar sind (vgl. Lambert u. a. 2006: 2615). Indirekt werden Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen auf diese Weise verzerrt, obwohl RCTs doch gerade eine klare und nachvollziehbare Grundlage für diese sicherstellen sollen (vgl. ebd.). Wird die Aussagekraft von Untersuchungsverfahren an RCTs als fest etabliertem Goldstandard gemessen, führt dies zu einer Evidenzhierarchie, die nach der Zuverlässigkeit und Quantifizierbarkeit der jeweiligen Forschungsdesigns abgestuft ist. Zur Illustration dienen oft pyramidenartige Bilder: An der Spitze finden sich randomisierte kontrollierte Studien, im Idealfall Metaanalysen mehrerer RCTs, darunter Anwendungsberichte von MedizinerInnen, anekdotische Fallstudien und auf der untersten Stufe Untersuchungen pathophysiologischer Mechanismen (vgl. Barry 2006: 2648; Borck 2016: 161; Lambert u. a. 2006: 2613).

Die Einordnung klinischer Studien an der Spitze der Evidenzpyramide verweist nicht nur auf ihre Relevanz für die Produktion biomedizinischen Wissens – sondern auch darauf, wie viel von ihren Resultaten abhängt, nicht zuletzt Erlöse oder Verluste für Firmen. Ob Arzneimittel sich im Test an Menschen als wirksam erweisen, ist schließlich nicht nur für die Grundlagenforschung zu pathologischen Mechanismen interessant; zugleich sind positive Studienresultate eine Voraussetzung dafür, dass Medikamente zugelassen werden können. Liefert eine klinische Studie in Phase drei negative Ergebnisse, heißt dies für Unternehmen, dass sie Beträge in Millionenhöhe umsonst investiert haben, nicht nur für RCTs, sondern für die gesamte bis dahin erfolgte Forschung und Entwicklung. In diesem Fall bleibt nur, die Arbeit an einem Wirkstoff vorläufig oder endgültig einzustellen – oder noch mehr zu investieren: Entweder, um das zunächst gescheiterte Präparat zu verbessern, oder, um dieses erneut in einer anders angelegten klinischen Studie zu testen, z. B. für eine abweichende Indikation, an einer anderen Populationsgruppe oder mit anderen Endpunkten. „The solution to failed RCTs is more RCTs", wie die Wissenschaftssoziologin Linsey McGoey in ihrer Studie zu den Grenzen von RCTs bei der Bewertung von Antidepressiva folgert (2010: 72). Allen Optionen, die Firmen im Anschluss an gescheiterte klinische Studien bleiben, ist aber eines gemeinsam: Sie sind höchst kostspielig.

Wie viel es durchschnittlich kostet, Arzneimittel zu entwickeln, zu testen und auf den Markt zu bringen, ist dabei heftig umstritten. Strittig ist die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Höhe der erforderlichen Ausgaben vor allem deshalb, weil das Argument, dass die Entwicklung von Medikamenten einschließlich der nötigen RCTs hohe Kosten verursacht, von der Industrie regelmäßig in Anspruch genommen – Kritiker würden sagen, instrumentalisiert – wird, um hohe Preise für ihre Produkte zu rechtfertigen (vgl. Light und Warburton 2011: 34f.; Pollock 2011: 114). Eine häufig zitierte Studie, die mit die höchsten Zahlen nennt, beruht größtenteils auf vertraulichen Daten aus der Industrie (vgl. DiMasi u. a. 2003); einer sachlichen Debatte kommt dies kaum entgegen. Angesichts dessen überrascht es nicht, dass ein *Review*-Artikel eine Bandbreite von Kostenschätzungen nennt, die beinahe um eine ganze Größenordnung voneinander abweichen, von unter 100 Mio. USD bis fast 900 Mio. USD (vgl. Morgan u. a. 2011). Scannell nennt in seiner Analyse der Gründe, weshalb Arzneimittel so teuer sind, neuere Ergebnisse der einflussreichen Gruppe um den Ökonomen Joseph DiMasi, die noch höher liegen (vgl. 2015: 17). Er verteidigt diese Zahlen, indem er betont, dass man für eine Schätzung der durchschnittlichen Kosten lediglich zweierlei unstrittige, öffentlich bekannte Angaben benötige:[52] Die Gesamthöhe der Ausgaben für Forschung und Entwicklung der Industrie und die Zahl der

52 Andere AutorInnen wenden ein, dass die Höhe der Forschungsausgaben keineswegs unumstritten ist (vgl. Light und Warburton 2011: 38). An der Studie von DiMasi u. a (2003) kritisieren sie nicht nur den Rückgriff auf vertrauliche Daten, welche zudem lediglich zehn – namentlich nicht bekannte – Firmen bereitgestellt haben. Darüber hinaus kritisieren sie die Methodik der Gruppe und stellen deren Unabhängigkeit von der Industrie infrage (vgl. Light und Warburton 2011: 36). Ferner betonen sie, dass die Angabe von Durchschnittswerten ein verzerrtes Bild der Gesamtlage biete: Der Median der Kosten pro Arznei liege viel niedriger, da einige wenige außergewöhnlich teure Projekte den Durchschnitt nach oben trieben (vgl. ebd.: 43). Der letztgenannte Aspekt ist gewiss zutreffend; doch ließe sich entgegnen, dass *gerade deshalb* der Durchschnittswert aussagekräftig ist: Wenn einzelne Projekte besonders lange dauern und viel mehr kosten als andere, ist dies für die Gesamtkalkulation von Firmen schließlich äußerst relevant. Etwa die Hälfte der Gesamtausgaben machen Scannell zufolge die Kapitalkosten aus – Kosten, die daraus resultieren, dass Firmen Eigenkapital aufwenden, das dann nicht mehr für andere Investitionen zur Verfügung steht, oder sich Fremdkapital beschaffen müssen. Kritiker der Industrie sehen die Berücksichtigung des *time cost of money* als Taschenspielertrick, mit dem die Kosten künstlich in die Höhe getrieben würden (vgl. z. B. Light und Warburton 2011: 41). Scannell weist dies zurück; die Kapitalkosten hängen für ihn mit den Misserfolgsrisiken und langen Verzögerungen zusammen, die mit der Pharmaforschung einhergehen: „[I]nvestors believe that money has a cost. If they had not put money into drug R&D, they could have put it to work in alcohol, fast food, or tobacco. […] Therefore, around half of the $2.5 billion is the time cost of money; investors' interest on the cash that was tied up for years. Some people find the inclusion of the time

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

jährlichen Zulassungen. Bei über 100 Milliarden USD, die in den vergangenen Jahren jeweils investiert wurden, und 20 bis 40 jährlichen Zulassungen ergeben sich durchschnittliche Kosten von 2,5 bis 5 Milliarden USD für jede neue Arznei. Im Einzelfall können die Ausgaben nach unten wie nach oben abweichen, u. a. in Abhängigkeit von der Dauer und Größe klinischer Studien sowie deren Erfolgsquoten.

Dass die pharmazeutische Forschung und Entwicklung kostspielig ist und klinische Studien ein entscheidender Kostentreiber sind, steht indes außer Frage. Insofern liegt es nahe, dass Firmen um beinahe jeden Preis versuchen, ein Scheitern in klinischen Studien zu vermeiden, und großes Interesse an positiven Resultaten haben (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2178). Dies führt mitunter dazu, dass die Fragestellung einer Studie oder die Endpunkte, die als Erfolgskriterien dienen, bei der Auswertung der erhobenen Daten nachträglich angepasst werden – so, dass aus mehrdeutigen Ergebnissen noch ein Erfolg wird, z. B. für eine leicht veränderte Indikation oder eine enger zugeschnittene Subpopulation, bei der die Behandlung besser anschlägt als bei anderen ProbandInnen. Interessenkonflikte und Verzerrungen lassen sich nicht immer vermeiden, wenn Firmen kostspielige Tests ihrer eigenen Produkte durchführen müssen, bevor diese auf den Markt kommen können.[53] Allgemeiner gesagt: Klinische Studien sind in vielerlei Hinsicht entscheidend für den Markterfolg von Unternehmen. Sie generieren nicht nur eine bestimmte Art von Evidenz, sondern stellen auch wichtige Marketing-Instrumente dar. Es handelt sich um „high-cost, high-value marketing tools“ (Bothwell u. a. 2016: 2178).

Folgt man Scannells Argumentation, schießen die Gesamtausgaben für die Arzneimittelentwicklung vor allem aufgrund des enormen Anteils frü-

---

cost of money objectionable. If any readers share this objection, they may want to lend me $1.25 billion dollars at zero percent interest. I will try to pay it back in 20 years; roughly the time it takes to get paid back on R&D spending. Ladies and gentlemen, form an orderly line please“ (2015: 18).

53 Artikel zu RCTs, die im Auftrag von Firmen durchgeführt werden, berichten häufiger von positiven Resultaten als solche zu staatlich finanzierten Studien; dies wird auf Interessenkonflikte sowie bewusste und unbewusste *biases* zurückgeführt (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2178; Sismondo 2008: 1909). Angesichts dessen ist es wichtiger denn je, im Blick zu behalten, wie durch RCTs Wissen generiert und verbreitet wird und welche Fragen dabei mitverhandelt werden: „Even though RCTs were developed to produce generalizable, universal biomedical knowledge, they have remained deeply entangled in local social conditions, economics, and politics. […] Originally designed to reduce bias in research, RCTs have become sites of conflicting interests that merit careful scrutiny“ (Bothwell u. a. 2016: 2178f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

her oder später scheiternder bzw. eingestellter Projekte in die Höhe; sämtliche Entwicklungspfade verursachen Kosten, doch bei Weitem nicht alle führen letztlich zu zugelassenen Arzneien. Im Englischen wird das Phänomen, dass von den unzähligen Wirkstoffen, die zu Beginn untersucht werden, nur die wenigsten auf den Markt kommen, mit dem Stichwort *attrition rate* beschrieben. Damit wird auf den charakteristischen Schrumpfungsvorgang von Massen an getesteten Verbindungen zu wenigen neuen Medikamenten verwiesen. Zur Visualisierung dienen oft trichterförmige Grafiken, die veranschaulichen, wie nach und nach immer mehr Substanzen ausgesiebt werden. Um dies mit Zahlen zu unterfüttern: In einem Überblicksartikel wurden über 7300 *independent drug development paths* analysiert, d. h. Studien, in denen Medikamente für eine bestimmte Indikation getestet wurden; da einige Arzneien auf ihre Eignung für verschiedene Indikationen untersucht wurden, handelt es sich um mehr Entwicklungspfade als Einzelwirkstoffe. Ein Erfolg war durch den Übergang von einer Phase zur nächsten bestimmt, d. h. dadurch, dass nach dem Abschluss einer klinischen Studie eine weitere Studie der nächsten Phase durchgeführt wurde, bzw. nach der dritten und letzten Phase eine Zulassung durch die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) erteilt wurde. Zu scheitern bedeutete, dass nach einer Studie beschlossen wurde, die Entwicklung einer Arznei für ein bestimmtes therapeutisches Ziel abzubrechen.[54] Für alle Indikationen zusammengenommen lautete das Ergebnis: „We found that approximately one in ten (10.4 %, n = 5,820) of all indication development paths in phase 1 were approved by FDA“ (Hay u. a. 2014:

54 Das folgende Zitat erläutert die Funktionsweise und Ziele – und damit die Möglichkeiten, zu scheitern – der einzelnen Phasen von *clinical trials* in den USA; in Deutschland sind klinische Studien ähnlich aufgebaut, die niedrigen Erfolgsraten sind ebenso vergleichbar: „Phase I studies primarily rely on healthy volunteers to establish safety profiles for investigational drugs and to help establish appropriate doses that can be given to patients in subsequent clinical trials. A ‚failed‘ drug at this stage would be one that produces high rates of serious adverse events (i.e., side effects) in participants. Phase II trials enroll a small number of patients with the target illness in a proof-of-concept trial that aims to collect additional data on the safety of the investigational drug as well as preliminary evidence of its efficacy. Drugs that do not exhibit sufficient promise in treating the targeted illness or are not well tolerated by patients are likely to drop out of the pipeline at this stage. Phase III studies are large-scale clinical trials designed to show the investigational drug’s efficacy by comparing the outcomes of several hundred or more patients randomly assigned to receive the drug with a placebo and/or a competitor product“ (Fisher u. a. 2015: 322f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

41).[55] Die Erfolgsraten variierten für verschiedene Krankheitskategorien, waren aber in allen Bereichen sehr niedrig; für die einzelnen Phasenübergänge lagen sie bei 64,5 % (von Phase 1 zu 2), 32,4 % (von Phase 2 zu 3) und 60,1 % (Zulassung nach Phase 3) (vgl. ebd.). In den Misserfolgsraten klinischer Studien manifestiert sich die offenbar unvermeidbare Tatsache, dass selbst vielversprechende pharmazeutische Entwicklungsprojekte regelmäßig scheitern, besonders deutlich.

Das Ziel der obigen Ausführungen zu den Grenzen der Erkenntnisse, die mithilfe von RCTs gewonnen werden können, ist keineswegs, deren Nutzen grundsätzlich zu bestreiten. Derzeit scheint es kaum denkbar, auf anderem Wege an ebenso zuverlässige und präzise quantifizierbare Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten und Interventionen zu kommen. Selbst scharfen Kritikern der Pharmaindustrie fällt es nicht leicht, alternative Verfahren vorzuschlagen, die ähnlich effektiv wirksame von unwirksamen Therapien unterscheiden und darüber hinaus einige der RCTs inhärenten *biases* und Schwächen umgehen könnten (vgl. Dumit 2012: 197ff.). Dennoch greift es zu kurz, Evidenz mit nichts als den Resultaten klinischer Studien gleichzusetzen. RCTs sind in erster Linie zur Überprüfung der Wirkung von Arzneimitteln, mit denen eine relativ genau abgrenzbare Erkrankung bekämpft werden soll, geeignet. Im Hinblick auf komplexere Interventionen und schwer fassbare Krankheitsbilder – z. B. im Fall psychischer Störungen – gestatten sie nicht immer belastbare Aussagen. Dass dieses momentan so privilegierte Nachweisverfahren auf sämtliche Interventionen und Produktkategorien übertragen werden

55 Oft werden Erfolgsquoten nur für die Hauptindikationen (*lead indications*) ausgewiesen, für die Wirkstoffe entwickelt wurden, ohne die weiteren Indikationen zu berücksichtigen, auf die in anderen klinischen Studien getestet wurde. Dieser Blickwinkel verzerrt die Sachlage – Umwege sind in der Medikamentenentwicklung nicht selten und beeinflussen den zeitlichen und finanziellen Aufwand massiv. Nur *lead indications* zu betrachten, gleicht einem retrospektiv idealisierten Szenario: „Classifying drugs by lead and nonlead indications results in a selection bias favoring lead indication success rates. [...] This lead indication annotation methodology tracks the most successful development path, and closely resembles the best case scenario for a specific drug“ (Hay u. a. 2014: 47). Die Autoren ermittelten daher die Erfolgsquoten über alle jemals verfolgten Indikationen hinweg: „We believe that the lower success rate for all-indication development paths more accurately reflects drug development success rates in industry and is particularly important when considering the cost and time of unsuccessful clinical trials“ (ebd.). Doch war die Erfolgsquote auch für *lead indications* niedrig – sie lag bei 15,3 % im Vergleich zur oben genannten Quote von 10,4 % bei Berücksichtigung aller Indikationen (vgl. ebd.: 41).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

kann, ist nicht ohne Weiteres vorauszusetzen. Für die Bewertung einer präventiven, langfristigen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln gilt dies erst recht. Wenn in der medizinischen Fachliteratur auf erfolglose klinische Studien von *nutraceuticals* wie Johanniskraut, *Echinacea* oder Glucosamin für die Linderung diverser Leiden verwiesen wird (vgl. Cohen 2016) – bedeutet dies dann, dass diese Präparate über Placebo-Effekte hinaus keinerlei Nutzen haben, oder vielmehr, dass RCTs ungeeignet sind, um ihre möglichen Effekte nachzuweisen?

Obwohl Nahrungsergänzungsmittel nicht zugelassen werden müssen, gibt es zahlreiche klinische Studien zu Vitaminen, Mineralstoffen, Aminosäuren, Pflanzenextrakten, Fettsäuren und anderen Präparaten. Dies zeigen die oben genannten Beispiele wie auch eine Schlagwortsuche auf Wissenschaftsportalen wie *PubMed* (vgl. ebd.: 1453).[56] Teils werden diese RCTs durch staatliche Einrichtungen finanziert, um weit verbreitete *nutraceuticals* zu evaluieren; teils werden sie von Herstellern durchgeführt, die zu Marketingzwecken auf die belegte Wirksamkeit ihrer Produkte verweisen wollen. Ob die Studien den strengen Anforderungen entsprechen, welche erfüllt sein müssen, damit Arzneien zugelassen werden können, ist eine andere Frage; da Regulierungsbehörden sie nicht überprüfen, wäre dies für jeden Einzelfall separat zu betrachten. Ihre Resultate lassen sich aus einem weiteren Grund nur bedingt verallgemeinern: Die Produkte sind nur in geringem Maße standardisiert. So enthalten Nahrungsergänzungsmittel oft Extrakte; je nach Herkunft des Biomaterials, Ernte- bzw. Sammlungszeitpunkt, Extraktionsmethode und weiteren Faktoren kann ihre chemische Zusammensetzung von derjenigen anderer Produkte abweichen, die Extrakte aus derselben Spezies beinhalten. Die Ergebnisse einer Studie, ob positiv oder negativ, lassen sich nicht durchweg auf alle Präparate übertragen, die auf den ersten Blick dieselben Bestandteile enthalten. Wird z. B. berichtet, dass „Johanniskraut" – ohne nach Dosierung, Qualität oder Extraktionsverfahren zu differenzieren – in einer klinischen Studie die Beschwerden von PatientInnen mit schwerer Depression nicht lindern konnte, folgt daraus nicht zwangsläufig, dass Johanniskraut in *jeglicher* Darreichungsform, Dosierung und Qualität keinerlei Nutzen für diese Population hat (vgl. ebd.).

Darüber hinaus beeinflussen geschäftliche Weichenstellungen, wie detailliert Nahrungsergänzungsmittel untersucht werden und wie wün-

56 Eine Suche nach „omega 3 supplementation" liefert z. B. über 4000 Treffer. Nicht alle dieser Artikel beruhen auf eigens durchgeführten klinischen Studien, einige aber schon. Siehe https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (26.1.2017).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schenswert definitive Resultate überhaupt sind. Da Krankenkassen Ausgaben für *nutraceuticals* nicht übernehmen, müssen diese deutlich billiger als Medikamente angeboten werden; andernfalls wären nur wenige Verbraucher bereit, selbst dafür zu bezahlen. Anbieter stehen vor einem Dilemma: Niedrige Preise für Endkunden bedeuten, dass es alles andere als einfach ist, klinische Studien über Verkaufserlöse zu finanzieren. Für Firmen ist es daher riskant, *nutraceuticals* freiwillig einer eingehenden Überprüfung durch RCTs zu unterziehen; die möglichen Effekte der angebotenen Produkte bleiben auch aus diesem Grund oft spekulativ. So zeigen einige Naturstoffe, Fraktionen und Extrakte, die in Nahrungsergänzungsmitteln genutzt werden, *in vitro* durchaus interessante, z. B. entzündungshemmende Aktivitäten. Deren Relevanz für die Gesundheit oder das Wohlbefinden von Menschen ist aber oft nicht geklärt, zumal Wirkungen im therapeutisch relevanten Sinne ohnehin unzulässig wären. Unter den derzeitigen regulatorischen Rahmenbedingungen ist es im Sinne einer unternehmerischen Kosten-Nutzen-Abwägung folglich nicht unbedingt vorteilhaft, RCTs für Nahrungsergänzungsmittel zu finanzieren. Zieht man die hohen Misserfolgsraten beim Test von Arzneimitteln als Maßstab heran und berücksichtigt zudem, dass die eher unspezifischen Auswirkungen von *nutraceuticals* schwierig zu quantifizieren sind, ist schließlich anzunehmen, dass die Studienresultate mehr oder weniger regelmäßig nicht den Hoffnungen entsprechen dürften. Angesichts dessen kann es sinnvoller erscheinen, vage von gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen zu sprechen und höchstens auf *in vitro* ermittelte Aktivitäten zu verweisen, statt zusätzliche Risiken einzugehen, um etwaige Effekte belegen zu können. Deren Nachweis wäre vorteilhaft für das Marketing von Produkten, ist aber keine Voraussetzung für ihre Markteinführung. Die Kosten und Unwägbarkeiten, welche mit klinischen Studien verbunden sind, wiegen in dieser Situation mindestens so schwer wie die Vorzüge, die daraus resultieren können – insbesondere für Firmen, die im Hinblick auf Produktkategorien flexibel sind und mithilfe von Nahrungsergänzungsmitteln die unvermeidlichen Wechselfälle der Arzneimittelforschung abzufedern versuchen. Ambiguität bezüglich der Eigenschaften von *nutraceuticals* bewahrt Naturstoffanbietern Handlungsspielräume in einer Nische, die sich hinsichtlich der damit einhergehenden Risiken und Chancen klar vom Pharmabereich unterscheidet.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2.6 Access & Benefit-sharing: *Die Regulierung des Zugangs zu biologischen Materialien und des Vorteilsausgleichs durch die* Convention on Biological Diversity

Im Laufe der 1990-er Jahre verfestigte sich in der Pharmabranche die Einschätzung, dass Naturstoffe in Anbetracht der industrieweiten Reorganisation von Forschungsprozessen, die einen hohen Durchsatz im *Screening* zur Priorität werden ließ, stets im Nachteil waren (siehe Abschnitt 2.1). Dies ging auch auf die Risiken zurück, die aus der mitunter prekären Verfügbarkeit von Naturstoffen bzw. Biomaterialien resultieren. Verschärft wurde der Eindruck, dass Naturstoffe *resupply problems* mit sich bringen können, durch den Abschluss des Übereinkommens über die biologische Vielfalt (*Convention on Biological Diversity*, CBD) während der Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung 1992 in Rio de Janeiro, die als „Erdgipfel" bekannt werden sollte. Zu den Zielen der CBD gehört nämlich der „gerechte Ausgleich" der durch die Nutzung sogenannter „genetischer Ressourcen" generierten Einkünfte.[57] Der Vorteilsausgleich zugunsten der Ursprungsländer gesammelter Proben ist als Gegenleistung zur Gewährung von Zugang zu diesen konzipiert, weshalb beide Aspekte meist gemeinsam unter dem Schlagwort *Access & Benefit-sharing* (ABS) verhandelt werden. Die genauen Bedingungen für Zugang und Vorteilsausgleich müssen nach den gesetzlichen Vorgaben des Ursprungslandes zwischen Bereitstellern und Nutzern ausgehandelt werden.

Die CBD etablierte somit 1992 formell die Souveränität von Staaten über die Modalitäten des Zugangs zu genetischen Ressourcen. Doch herrschte auch zuvor Konsens, dass vor der Ausfuhr von Proben Genehmigungen einzuholen sind und es Staaten freisteht, darüber zu entscheiden, z. B. durch Naturschutzgesetze oder die Auflage, Sammelerlaubnisse zu beantragen. Daraus folgt, „dass in Art. 15 des Übereinkommens nicht ein neues Recht der Staaten begründet, sondern ein existierendes Recht der Staaten wiederholt wird. [...] [D]ie nationale Souveränität über natürliche Ressourcen [ist] ein anerkanntes Prinzip des Völkerrechts" (Wolfrum

57 Art. 1 der CBD lautet: „The objectives of this Convention, to be pursued in accordance with its relevant provisions, are the conservation of biological diversity, the sustainable use of its components and the fair and equitable sharing of the benefits arising out of the utilization of genetic resources, including by appropriate access to genetic resources and by appropriate transfer of relevant technologies, taking into account all rights over those resources and to technologies, and by appropriate funding" (Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2011a: 4).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2004: 27). Vor der CBD gab es mitnichten ein uneingeschränktes *free-access*-Regime, wie mitunter behauptet wird.[58] Doch war der Zugang zu Ressourcen vor Abschluss der CBD nicht mit einer Verpflichtung zur Beteiligung an etwaigen Einkünften verbunden. Frei war der Zugang im Sinne von „gratis", genauer gesagt: Frei von der Pflicht zum *Benefit-sharing*, aber nicht unreguliert. Durch die CBD veränderte sich, was mit der Souveränität über Ressourcen einherging; Nutzungsspielräume wurden verschoben, obgleich die Vorgaben der Konvention zunächst nicht rechtlich einforderbar waren. Neu war nicht die Souveränität als solche, sondern die Erwartungshaltungen und Verpflichtungen, deren Erfüllung nun gefordert werden konnte: „[T]he CBD has created a structure and idiom of expectation which has had important effects on international conceptions of the rights and obligations that come with plants, microbes, and other bioresources" (Hayden 2003: 116). Erst das Nagoya-Protokoll – 2010 nach jahrelangen Verhandlungen abgeschlossen und 2014 in Kraft getreten – legte einen verbindlichen Rahmen für Zugangsmodalitäten und Vorteilsausgleich fest (vgl. Buck und Hamilton 2011; Kamau u. a. 2010).[59] Bei der Konvention wie auch dem Protokoll handelt es sich indes um *soft law*: Rahmenabkommen, deren Vorgaben die Mitgliedsstaaten – alle UN-Mitglieder außer dem Vatikan und den USA haben die CBD ratifiziert – in nationales Recht überführen müssen, damit sie einforderbar werden.[60]

---

58 So z. B. in einem Übersichtsartikel mit dem Titel „Biodiversity prospecting: lessons and prospects": „As the world moves from free to controlled access to genetic resources, the ‚common heritage' of the past is now called biopiracy" (Moran u. a. 2001: 517).

59 Ferner enthalten die CBD und das Nagoya-Protokoll unverbindliche und höchst umstrittene Richtlinien für den Zugang zu den Wissensbeständen lokaler Bevölkerungsgruppen bzw. zu ‚mit genetischen Ressourcen assoziiertem traditionellen Wissen', wie es im CBD-Jargon heißt (siehe Abschnitt 3.5.1).

60 Zur Liste der Mitgliedsstaaten siehe https://www.cbd.int/information/parties.shtml. Zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls siehe die „Verordnung (EU) Nr. 511/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über Maßnahmen für die Nutzer zur Einhaltung der Vorschriften des Protokolls von Nagoya über den Zugang zu genetischen Ressourcen und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus ihrer Nutzung ergebenden Vorteile in der Union" unter http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0511&from=EN und das deutsche „Gesetz zur Umsetzung der Verpflichtungen nach dem Nagoya-Protokoll und zur Durchführung der Verordnung (EU) Nr. 511/2014" vom 25.11.2015 unter https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl115s2092.pdf%27 %5D__1489166374606 (Zugang zu allen Seiten 10.3.2017).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Allein die Tatsache, dass auf internationaler Ebene gesetzliche Vorschriften für einen Tätigkeitsbereich eingeführt wurden, der zuvor lediglich durch Nationalstaaten reguliert wurde, war für die Pharmaindustrie in den 1990-er Jahren freilich Grund zur Sorge. Bevor der Zugang zu Biomaterialien im Rahmen der Verhandlungen um den Abschluss der CBD zu einem Streitpunkt in internationalen Beziehungen wurde, wurden MitarbeiterInnen von Pharmafirmen nämlich geradezu ermuntert, auf Reisen Pflanzen und Bodenproben zu sammeln. Cyclosporin A, ein erfolgreiches Immunsuppresivum von Sandoz, wurde so in den 1970er-Jahren aus einem Pilz gewonnen, der in einer Bodenprobe enthalten war, die ein Angestellter aus seinem Urlaub in Norwegen mitgebracht hatte (vgl. Scholz 2003: 200). Eine gewisse Nostalgie ist nicht zu verkennen, wenn ein von Parry interviewter Forscher des Pharmakonzerns Merck von früheren Zeiten spricht, in denen Biomaterialien weltweit vermeintlich ungehindert zugänglich waren – „in the days when the world was a kinder and gentler place" (2004b: 105). In einer vom Sekretariat der CBD in Auftrag gegebenen Marktstudie ist folgerichtig die Rede davon, dass Sammlungen durch MitarbeiterInnen auf Reisen eine Sache der Vergangenheit seien; ohne Genehmigung seien Proben tendenziell nutzlos (vgl. Laird und Wynberg 2012: 9).

Angesichts dessen wird die Regulierung durch die CBD in der Fachliteratur mitunter schlicht und einfach unter der Überschrift „policy issues" abgehandelt (Kingston 2011: 499). Dass dies zur Abwendung von Naturstoffen beigetragen habe, wird vorausgesetzt:

> There have been several reasons for the lack of enthusiasm for using natural products for drug discovery in industry. There are legitimate concerns arising from the United Nations Convention on Biological Diversity that seeks to regulate international access to natural products (Harvey u. a. 2015: 111).

Welche Nachteile wurden befürchtet? Vor allem erschienen ABS-Vorgaben als Hindernis für eigene Sammlungen im Ausland, aufgrund des zusätzlichen Zeitaufwands, der erforderlich war, um auf CBD-konforme Weise Zugang zu Biomaterialien zu bekommen (vgl. Kingston 2011: 499). Es genügte nicht mehr, eine Genehmigung zum Sammeln zu haben. Darüber hinaus galt es, mit Herkunftsstaaten – und, sofern Interesse am sogenannten traditionellen Wissen einheimischer Bevölkerungsgruppen bestand, auch mit lokalen oder indigenen Gemeinschaften – Modalitäten für eine Beteiligung an künftigen Erlösen auszuhandeln; und all dies *vor* jeglicher Untersuchung, welche Inhaltsstoffe die vor Ort lebenden Pflanzen, Tiere

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder Mikroorganismen überhaupt enthielten. Denn schon in den 1990-er Jahren, lange vor Abschluss des Nagoya-Protokolls, hatten einzelne Staaten harsche Gesetze zur Regulierung des Zugangs zu ihren genetischen Ressourcen erlassen. Darunter waren einige tropische Länder, die rasche Einkünfte durch den Verkauf ihres grünes Goldes erwarteten – eine Metapher, die in vielen Quellen aus jener Zeit zu finden ist, wie aus einer Analyse des Bioprospektions-Diskurses hervorgeht (vgl. Castree 2003: 38). Ihre Hoffnungen sollten sich jedoch als überzogen erweisen. In einem Rückblick in *Nature* wird schon 1998 das Bild eines Goldrauschs verwendet, der unausweichlich zu Ernüchterung führen musste:

> The developing countries began to prepare for a gold rush of prospecting scientists from the United States and Europe. Their environmental ministers addressed the issue and made uncompromising public declarations of their readiness to strike a hard bargain – did everything, in fact, short of opening bars and brothels for the anticipated flood of bioprospectors. But so far at least, the rush has not materialized (Macilwain 1998: 535).

Spätere Überblicksdarstellen kommen zu ähnlichen Schlüssen (vgl. u. a. Dalton 2004). Häufig wird auf die Schätzung verwiesen, dass nur einer unter 10000 bioaktiven Wirkstoffkandidaten als Bestandteil eines zugelassenen Arzneimittels auf den Markt kommt; dass damit lange Verzögerungen einhergehen und die Chancen auf einen Erfolg für jede gesammelte Pflanze und jedes Projekt niedrig sind, wurde in der anfänglichen Euphorie um die Schätze, die es in den Tropen zu heben galt und um deren Aufteilung im Voraus gestritten wurde, nicht gebührend beachtet (vgl. Cragg u. a. 2012: 1420).

Dies bedeutet keineswegs, dass Naturstoffe *per se* nicht mehr relevant für die Pharmaforschung wären; die Studien von Newman und Cragg belegen das eindeutig. Doch werden Inhaltsstoffe von Pflanzen oder Bodenproben kaum jemals so genutzt, wie es die CBD voraussetzt.[61] Im Normalfall beauftragen Pharmafirmen keineswegs selbst Sammlungen in Regenwäldern

61 Zu weiteren problematischen Prämissen der CBD – einschließlich der Interpretation der zu regulierenden genetischen Ressourcen als materielle Güter – und deren Implikationen siehe Abschnitt 4.3.2. Auf die Ergebnisse eines langjährigen interdisziplinären Kooperationsprojekts, in dessen Rahmen wir einen Vorschlag ausgearbeitet haben, wie das ABS-Regime der CBD – dessen derzeitige Dysfunktionalität an mehreren Punkten klar zutage tritt – umgestaltet werden könnte, kann ich hier nicht eingehen (vgl. u. a. Ruiz Muller 2015; Ruiz Muller u. a. 2019; Vogel u. a. 2018).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder an anderen unzugänglichen Orten, sondern beziehen Naturstoffe oder Biomaterialien, wenn überhaupt, über externe Anbieter. Bevorzugt werden meist Ressourcen, die problemlos nachlieferbar und gerade nicht exotischer Herkunft sind, wie ich später zeige.[62] Wie sich ABS-Regeln in der Praxis auswirken, hängt zudem von den – in einem System, das auf bilateralen Verträgen zwischen *providers* und *users* beruht, äußerst begrenzten – Möglichkeiten ab, die Zirkulation von Biomaterialien und daraus entwickelten Produkten zwischen diversen kommerziellen und nicht-kommerziellen Akteuren nachzuverfolgen und zu kontrollieren (vgl. Fernández Ugalde 2007: 6f.). Die Verhandlungsmacht einzelner *provider* ist daher gering. Demgegenüber geht die CBD von einer direkten Beziehung zwischen einzelnen Ressourcen, die genau umgrenzbaren Herkunftskontexten zugeordnet werden können, und darauf beruhenden Produkten aus. Eine solche Konstellation ist freilich nur in Ausnahmefällen gegeben, wie ein Artikel mit dem vielsagenden Titel „The Missing Link in ABS. The Relationship between Resource and Product" darlegt:

> ABS is based on a somewhat unrealistic model, which assumes that access to one specific genetic resource leads to the utilisation of that specific resource in a specific way, which in turn creates specific quantifiable benefits that will be shared with its provider (Tvedt u. a. 2016: 228).

Ob es sich um eine Ironie der Geschichte handelt, dass der Zugang zu Biomaterialien *in situ* gerade dann durch eine internationale Konvention reguliert wurde, als viele Firmen ihre hauseigenen Abteilungen zur Erforschung neuer Naturstoffe schlossen,[63] oder ob die CBD zu diesem Trend beitrug, lässt sich hier nicht klären.

Um dem Zusammenhang der neuen regulatorischen Vorgaben mit der Nachfrage nach Naturstoffen auf den Grund zu gehen, lohnt es sich, den Blick einige Jahre zurückzuwenden: Erst kurz zuvor, etwa von Mitte der 1980-er bis Mitte der 1990-er Jahre, hatte es nämlich eine gegenläufige Bewegung gegeben, die Parry als historische Wiederkehr des Sammelns be-

---

62 Der Topos der *Rainforest Medicine*, der den Bioprospektions-Diskurs der 1990-er Jahre entscheidend prägte, bildet wenig mehr als ein exotisierendes Klischee, wie der Geograf Robert Voeks in seinem Artikel „Disturbance pharmacopoeias: medicine and myth from the humid tropics" erläutert (vgl. 2004).

63 „Ironically, just as the pharmaceutical industry was losing interest in natural products as a source of new drugs, interest in natural products-based drug discovery in the developing world was increased dramatically by the adoption of the Convention on Biological Diversity" (Kingston 2011: 496).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schreibt (vgl. 2004b: 107). Einige Jahre früher, zu Beginn der 1980-er Jahre, hatten weite Teile der Industrie die Forschung an Naturstoffen zurückgefahren, wohl inspiriert durch die 1983 erfolgte Entscheidung des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI), die Sammlung von Biomaterialien einzustellen und alle akkumulierten Extrakte zu entsorgen, um Stauraum freizumachen. Ab 1985 startete das NCI jedoch eine Sammlungsinitiative, deren Ausmaß alle vorherigen Sammlungen in den Schatten stellte; insgesamt folgten diesem Trend laut einer Umfrage, die Parry nennt, in dem Jahrzehnt bis 1995 über 200 US-amerikanische Firmen bzw. Forschungseinrichten (vgl. ebd.: 106ff.). Für Parry lag dies vor allem an erweiterten technologischen Nutzungsspielräumen: Rohmaterialien und Proben ließen sich nun leichter langfristig konservieren und schneller untersuchen (vgl. ebd.: 113ff.). Naturstoffe zu erforschen, setzt indes nicht voraus, Biomaterialien *dauerhaft* zu sammeln bzw. sammeln zu lassen: Folgt man Parrys Rekonstruktion der Geschehnisse, hatten viele Firmen bis Mitte der 1990-er Jahre so große Sammlungen an Biomaterialien, Extrakten oder Naturstoffen angehäuft oder erworben, dass sie keinen Grund sahen, weiter zu sammeln bzw. Sammlungen zu beauftragen (vgl. ebd.: 171ff.). Die CBD scheint zu spät gekommen zu sein. Falls jemals eine Gelegenheit bestanden hatte, die Länder des globalen Südens auf diesem Wege an den Einkünften der Pharmaindustrie teilhaben zu lassen, war sie vielleicht schon vorüber:

> Over the course of the 1990s, what had opened as a window of opportunity, allowing the global South to leverage its power as the source of much of the world's biological diversity, quickly closed as the economic space for natural products was defined by the pharmaceutical industry (Scholz 2003: 210).

Was auch immer der Hauptgrund für die Abkehr von Naturstoffen war: Sammlungen *in situ* waren durch die Verabschiedung der CBD aus Sicht der Pharmabranche risikoreicher, teurer und unattraktiver geworden (vgl. Parry 2004b: 167ff.). Denn im Laufe der Jahre führte die Umsetzung der CBD vielerorts zum Wuchern eines bürokratisch-administrativen Apparats, der von ForscherInnen aus Industrie und Akademie mal als bedrohlich, mal als lästig beschrieben wird (vgl. Cressey 2014; Watanabe und Teh 2011; Watanabe 2015). Vermutlich wirkte das aus „layers of contractual and legislative requirements" resultierende „increasingly baroque regulatory framework" in der Tat abschreckend auf Pharmafirmen (Parry 2004b: 254). Hinzu kam die gewachsene Rechtsuntersicherheit, welche in der naturwissenschaftlichen und juristischen Fachliteratur oft mitverantwortlich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

für den Rückgang der Investitionen in die Naturstoffchemie gemacht wird (vgl. z. B. Kingston 2011: 503; Tvedt u. a. 2016: 236). Rechtliche Unklarheiten werden in einer Überblickstudie zu den wenigen ABS-Abkommen, die seit Abschluss der CBD ausgehandelt wurden, u. a. auf folgende Faktoren zurückgeführt:

> Only a small minority of States Parties to the Convention or Protocol have been able to put in place the corresponding national legislations. This is notably due to a lack of technical expertise, lack of sufficient budget, lacking strong enough government structures and political support, local social conflict, and conflict over ownership of GR [genetic resources; Anm. KA]. Among the few states that have succeeded in adopting ABS legislation, several have developed fragmented and ambiguous legal frameworks with poorly defining competencies, multiplying PIC [prior informed consent; Anm. KA] to be obtained from different stakeholders and on the basis of different laws. Some existing legislations require long, cumbersome, and complicated procedures to establish MATs [mutually agreed terms; Anm. KA] or obtain access (Pauchard 2017: 8).

Rechtsuntersicherheit kann ebenso eintreten, wenn in verschiedenen Rechtsordnungen unterschiedliche Normen für den Umgang mit denselben Ressourcen gelten. Dieser Vorwurf wird z. B. gegenüber der EU-Richtlinie zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls erhoben: Aufgrund ihres im Vergleich zu den Gesetzen vieler *provider countries* stark beschränkten zeitlichen Geltungsbereichs sei absehbar, dass Nutzungsformen, welche die Vorgaben der EU-Richtlinie erfüllen, zugleich gegen diejenigen der Herkunftsstaaten von Proben verstoßen können (vgl. Berne Declaration und Natural Justice 2013: 4).[64] Für viele Firmen war das erhöhte Risiko, in

64 Die genannte Quelle, ein Bericht zweier NGOs, bezieht sich auf einen Entwurf der beschlossenen EU-Richtlinie. Die betreffenden Paragrafen wurden indes ohne maßgebliche Änderungen in die Richtlinie übernommen. Die Kritik bezieht sich auf folgenden Punkt: Auf internationaler Ebene ist umstritten, was für die Verpflichtung zum *Benefit-sharing* ausschlaggebend ist – ob *access* oder *utilization* einer Ressource – und was darunter jeweils zu verstehen ist. Je nachdem, wie dies rechtlich umgesetzt wird, kann der zeitliche Geltungsbereich von ABS-Vorgaben deutlich begrenzt oder ausgeweitet werden (vgl. Kamau u. a. 2010: 255f.). Vage Definitionen, die Nutzern nicht eindeutig anzeigen, wann sie zum Vorteilsausgleich verpflichtet sind, finden sich dabei in vielen Rechtsordnungen, nicht nur in der EU; auch deshalb, weil im Nagoya-Protokoll nicht genau bestimmt ist, was unter „utilization of genetic resources“ zu verstehen ist (vgl. Tvedt u. a. 2016: 232f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Rechtsstreitigkeiten zu geraten, neben dem befürchteten bürokratischen Mehraufwand wohl ein wichtigeres Argument als die Verpflichtung, zukünftig im Erfolgsfall einen vorab ausgehandelten, tendenziell eher niedrigen Anteil ihrer Einkünfte mit Lieferanten bzw. deren Herkunftsländern zu teilen. Denn in Anbetracht des hohen Risikos, in der Forschung und Entwicklung zu scheitern, scheuen viele Pharmaunternehmen vermeidbare Zusatzrisiken. Zwar lassen sich rechtlich-administrative Risiken senken, indem Extrakte oder Naturstoffe über spezialisierte Anbieter erworben werden, statt selbst zu sammeln; sie waren nach Abschluss der CBD aber größer als zuvor. Dass viele Pharmafirmen davon Abstand nahmen, Naturstoffe zu isolieren und zu bearbeiten, nachdem der Zugang zu Biomaterialien neuen regulatorischen Auflagen unterworfen worden war, überrascht daher nicht. Veränderte regulatorische und politische Rahmenbedingungen waren nicht der Hauptgrund für den Rückzug der Industrie aus der Naturstoffchemie, doch verstärkten sie einen ohnehin bestehenden Trend, indem sie Risiken und den im Umgang mit Naturstoffen erforderlichen Zeitaufwand erhöhten. In einer politikwissenschaftlichen Studie findet sich ein treffendes Bild – die neuen Regelungen erzeugten zusätzliche Reibung: „[T]he ABS procedures developed in the CBD […] provide some friction by introducing extra regulation in the transfer of genetic resources“ (West 2012: 38). Auch in dieser Hinsicht wurden Naturstoffe für die Pharmaindustrie zu „ugly ducklings“, um einen Ausdruck aufzugreifen, mit dem sie in einem oben verwendeten Zitat aus medizinalchemischer Sicht charakterisiert werden (Strohl 2000: 40). Pharmaunternehmen, die weiterhin an Naturstoffen interessiert waren, griffen zunehmend auf Drittfirmen zurück, an welche sie, soweit möglich, sämtliche Risiken und Zuständigkeiten delegierten, die mit der Aushandlung von Zugangsmodalitäten zu tun hatten.

Was dies für Naturstoffanbieter bedeutet, liegt auf der Hand: Ihre Produkte sollen reibungslos in die Forschung seitens der Kunden einfließen. Hierfür müssen sie von Störfaktoren und Risiken befreit werden, die typischerweise mit Biomaterialien und deren Bestandteilen einhergehen – in *jeglicher* Hinsicht, nicht nur im Sinne der medizinalchemischen Optimierung. Die aus der Regulierung durch die CBD resultierenden Bedenken und Überlegungen stehen insofern exemplarisch für die Sichtweise der Pharmaindustrie im Allgemeinen: Naturstoffe sind interessante, nicht ohne Weiteres zu ersetzende Ressourcen, aber nur bedingt für industrialisierte Forschungsprozesse geeignet, die auf einen hohen Durchsatz und standardisierte Verfahren setzen. Zusätzliche Risiken und Verzögerungen, die mit der Nutzung von Naturstoffen einhergehen können, fallen in diesem

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

infrastrukturell-organisatorischen Zusammenhang besonders ins Gewicht. Wie ich im folgenden Kapitel zeige, eröffnet diese Konstellation eine Nische für spezialisierte Anbieter, die Naturstoffe in einer Form bereitstellen, welche den Anforderungen der Industrie passgenau gerecht wird.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

3. „Dem Zufall eine Chance geben“: Zur praktischen Konstruktion eines Geschäftsmodells in der Naturstoffchemie

Aus dem bei der eingangs erwähnten Sammeltour zusammengetragenen Material, das hauptsächlich in Mitteleuropa übliche, an Bahndämmen und Waldrändern wild wachsende Pflanzen – u. a. Topinambur (*Helianthus tuberosus*), kanadische Goldrute (*Solidago canadensis*) und Pfaffenhütchen (*Euonymus europaeus*) – umfasste, konnten MitarbeiterInnen zahlreiche überraschende, zuvor nicht in der hauseigenen Sammlung vorhandene Substanzen isolieren. Einige Verbindungen waren noch nicht publiziert und so unerwartet, dass mir mehrmals nur halb im Scherz vorgeschlagen wurde, diese Entdeckungen gemeinsam in Fachartikeln zu veröffentlichen. Letztlich wurden die Substanzen in den Katalog zum Verkauf stehender Naturstoffe aufgenommen. Ob sie lediglich nach und nach verkauft werden oder ob einzelne davon weitererforscht werden, ist nicht ohne Weiteres nachvollziehbar. Meine anekdotischen Erfahrungen illustrieren indes wichtige Merkmale des Geschäftsmodells, das ich in diesem Kapitel vorstelle – u. a. die Rolle von Zufallsmomenten, die Fokussierung auf die Akkumulation von Naturstoffen sowie das Nebeneinander von Substanzverkauf und eigenständiger Forschung.

Das in Deutschland ansässige Unternehmen ist mit etwa 70 MitarbeiterInnen relativ klein und hat seit Mitte der 1980-er Jahre eine wechselhafte Geschichte hinter sich. Seit einer Neugründung als Management-*Buyout* aus einer breiter aufgestellten insolventen AG ist es als GmbH organisiert. Im Laufe der Jahre hat es sich auf bestimmte Ansätze innerhalb der Naturstoffchemie spezialisiert, insbesondere darauf, isolierte Reinsubstanzen zum Verkauf anzubieten. Die Naturstoffforschung war zunächst nur einer unter mehreren Schwerpunkten, wie ein früherer Mitarbeiter berichtete:

> X5: [Das Unternehmen] hat eine komplexe Vorgeschichte, [es] ist gegründet worden Mitte der 80-er Jahre, ja, und ich bin dann dazu gekommen als Angestellter, 1993 in die [...] AG. Die war sehr breit aufgestellt und das Thema „Naturstoffe“ war da eins von fünfen, äh, ich war dann ein paar Jahre später Bereichsleiter für diesen Naturstoffpart. Dann ist 2000 [das Unternehmen als AG] in die Insolvenz gegangen, und dann habe ich mit dem Kollegen [Nachname Geschäftsführer X8]

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> [...] eine Neugründung [...] 2000 als GmbH gemacht. Und insofern bin ich Gründer von der GmbH, aber es hatte dann schon eine Vorgeschichte vor meiner Beteiligung (X5, 3.8.2011, P7).

Im Nachhinein war es für zwei langjährige MitarbeiterInnen nicht mehr leicht zu rekonstruieren, wie es zur Spezialisierung auf diese Nische gekommen war:

> I: Und warum habt ihr diese Herangehensweise gewählt, also diese Naturstoffforschung? Weil ihr glaubt, dass das besser ist, oder weil das eben eine Nische ist, [...] die auch nachgefragt wird? Oder glaubt ihr, dass das tatsächlich die bessere Herangehensweise ist?
> X1: Tja (...)!
> X9: Das war halt unsere Vorgeschichte, eine lange Geschichte (lacht)!
> X1: Ach, ja, irgendwo ist es natürlich eine lange Geschichte. Ich meine, [uns] gibt's seit 1985, und man hat halt Naturstoffforschung gemacht und ist dabeigeblieben. Ob das jetzt wirklich überlegen ist – glaube ich nicht! Ich meine, wir sind da ja auch offen, da auch in andere Bereiche reinzugehen, aber irgendwo muss man sich natürlich schon eine kleine Spezialisierung suchen, um als kleine Firma bestehen zu können. Man muss sich ein bisschen abheben von den anderen!
> I: Klar, mit den Großen könnt ihr nicht direkt konkurrieren, das ist klar /
> X1: Und das versuchen wir halt in dem Bereich (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Es gab mithin, soweit die beiden MitarbeiterInnen nachvollziehen konnten, nie eine bewusste Entscheidung für eine Vorgehensweise, die nach sorgfältiger Analyse als überlegen eingeschätzt worden war. Im Laufe der Zeit hat sich vielmehr eine Nische herauskristallisiert und „man [...] ist dabeigeblieben“, wie mein Gesprächspartner explizit unpersönlich formulierte. Das mag für kleine Firmen mit einer wechselhaften Geschichte nicht untypisch sein. Gleichwohl ist der – wie auch immer zustande gekommene – Ansatz sogar innerhalb des Naturstoffsektors ungewöhnlich; insofern ist die Erklärung, dass man eben dabeigeblieben ist, ungenügend. Mehr kann ich zu den Entscheidungen, die im Laufe der Jahre erfolgt sein müssen, nicht sagen, da in den Gesprächen, die ich führte, andere Aspekte im Vordergrund standen. Statt auf die Vorgeschichte zu fokussieren, werde ich in diesem Kapitel die Tätigkeitsfelder des Unternehmens beschreiben und einige ihrer Prämissen und Voraussetzungen analysieren. Vor diesem Hintergrund arbeite ich heraus, wie das Unternehmen sich in dem zuvor umrissenen Feld ein Geschäftsmodell in einer Nische der Naturstoffche-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mie aufgebaut hat. Insbesondere will ich zeigen, wie arbeitsteilige epistemische Praktiken als Routineverfahren organisiert sind, um zufällige Entdeckungen in Serie produzieren und verwerten zu können.

Die Nische des Unternehmens ist durch eine dreifache Abgrenzung gekennzeichnet: Erstens liegt der Schwerpunkt auf der Arbeit mit Naturstoffen und nicht auf Substanzen, die ohne natürliche Vorbilder synthetisch hergestellt werden. Zweitens handelt es sich bei den Produkten, die zum Verkauf angeboten und teils weitererforscht werden, nicht um Extrakte, sondern um Reinsubstanzen, die in möglichst großer Anzahl gewonnen werden. Drittens – und darin besteht beinahe ein Alleinstellungsmerkmal – isoliert das Unternehmen Inhaltsstoffe, ohne sich vorab zu vergewissern, welche Wirkungen Extrakte zeigen. Das Testen von Extrakten wird übersprungen, um so einen hohen Durchsatz an Substanzen bei überschaubaren Ausgaben zu gewährleisten. Ermittelt werden lediglich einige grundlegende chemische Eigenschaften der isolierten Naturstoffe, z. B. ihre Molekülstruktur und ihr Gewicht. Was ihre etwaigen Wirkungen angeht, werden sie gewissermaßen blind an Kunden abgegeben – es handelt sich um bewusst unfertig belassene Produkte. Neben dem Verkauf isolierter Substanzen erforscht das Unternehmen diese auch selbst. Da Tests auf Bioaktivitäten zeitaufwendig und teuer sind, untersucht es die angesammelten Naturstoffe nur gelegentlich, wenn geeignete Ausgangssubstanzen für interne Forschungsprojekte gefragt sind. Alle angebotenen Verbindungen werden somit irgendwann auf einzelne Wirkungen getestet, meist aber erst, wenn sie bereits seit einiger Zeit zum Verkauf stehen.

3.1 Die Tätigkeitsfelder des Unternehmens

Isolierte Naturstoffe sind – wie in Abschnitt 2.1 und 2.3 erläutert – im Gegensatz zu Extrakten ohne großen zusätzlichen Aufwand mit der pharmazeutischen Forschung kompatibel. Jedoch ist die Gewinnung reiner Naturstoffe im Vergleich zur Herstellung von Extrakten wie auch zur Synthese von Substanzen aufwendig und kostspielig. Für die enorme Zeitersparnis und vergleichsweise reibungslose Anschlussfähigkeit bei der *anschließenden* Bearbeitung nimmt das Unternehmen also einen erhöhten Arbeitsaufwand *vor* der Bereitstellung seiner Produkte in Kauf. Gegenüber anderen Substanzanbietern bezeichnete ein Mitarbeiter seinen Arbeitgeber deshalb als „Luxusdienstleister für die Pharmaindustrie“, der die Nachfrage von Kunden bediene, die großen Wert auf chemische Diversität legten und deren Verfügbarkeit in Form von Reinsubstanzen voraussetzten (X6,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

5.10.2011, P104). Kaum ein Konkurrent verfolgt genau dieselbe Vorgehensweise. Der Leiter des Forschungsbereichs unterstrich diese geschäftliche und disziplinäre Nischenposition wie folgt:

> I: Das heißt, also so ein bisschen habt ihr auch schon ein Nischenprodukt, eine Nischenstellung?
> X1: Klar, klar! Das ist eine ganz kleine Nische!
> I: Nische jetzt also speziell das, was ihr macht, oder Naturstoffforschung überhaupt?
> X1: Beides (lacht)! Schon die Naturstoffforschung ist eine Nische und wir haben da drin auch nur eine kleine Nische (lacht)!
> I: Naja, gut, aber ich meine, wenn man in einer Nische gut ist, dann ist das ja auch ein Geschäftsmodell, denke ich.
> X1: Ja, doch, wir kommen so über die Runden (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Bei allem Understatement, das in dieser Aussage zum Ausdruck kommen mag, verweist sie doch auf die Handlungsspielräume in einer Nische wie auch deren Grenzen. Die Spezialisierung auf Ansätze und Methoden ermöglicht einerseits die Herausbildung fachspezifischer Kenntnisse und Kompetenzen. Beim Personal handelt es sich größtenteils um ChemikerInnen oder BiologInnen, die gelegentlich in Fachzeitschriften veröffentlichen und in der Anwendung spezifischer Verfahren und Instrumente versiert sind. Einige von ihnen verfügen über Expertise in mehreren Bereichen, z. B. der Naturstoffchemie und der Pharmakologie. Viele der technischen AssistentInnen blicken ebenso auf langjährige Erfahrung zurück. Andererseits führt die Spezialisierung auf eine Nische zu einer Asymmetrie im Verhältnis zu Kunden, bei denen es sich häufig um finanzkräftigere Pharmaunternehmen handelt, die von unterschiedlichen Anbietern Substanzen beziehen und diverse Kooperationsprojekte zugleich durchführen.

Angesichts dessen schwankten manche Selbsteinschätzungen nicht zu Unrecht zwischen Selbstironie und realistischer Anerkennung der Abhängigkeit von Kunden und Auftraggebern. Ein langjähriger Mitarbeiter berichtete so davon, dass in der Biotechnologiebranche nur wenige Firmen dauerhaft profitabel seien und das Unternehmen derzeit etwas kürzertreten müsse, was die Einstellung weiterer KollegInnen und die Ausgaben für eigene Projekte angehe. Man sei gut aufgestellt, was Kompetenzen, Ausrüstung und die vorhandenen Sammlungen angehe, jedoch abhängig von einer fluktuierenden Auftragslage. Insgesamt meinte er zur aktuellen Lage: „Es geht so“, man komme „immer durch“. Sein halb ernsthaftes, halb scherzhaftes Fazit lautete: „Wir sind das älteste *Start-Up*-Unternehmen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Deutschlands“ (X6, 5.10.2011, P107). Darauf angesprochen, lachte ein Kollege laut auf, gestand aber ein, dass – bei aller Nostalgie nach der vermeintlich immer guten alten Zeit – einige Jahre zuvor regelmäßig größere Projekte mit mehr MitarbeiterInnen angegangen wurden. Das sei aber normal: Mal laufe es etwas besser, mal etwas schlechter (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Zumindest könne sich das Unternehmen seit einiger Zeit auf dem Markt behaupten, was in der schnelllebigen und risikobehafteten Biotechnologie- und Pharmaziebranche keineswegs selbstverständlich sei:

> X1: [E]s gibt uns ja schon ganz schön lange, die meisten Biotech-Firmen gibt's nicht so lange (lacht)!
> I: Mhm (bejahend), ja, wie meinte [Vorname X6]? Dass ihr das älteste *Start-Up*-Unternehmen Deutschlands seid!
> X1: Schön, ja (lacht)! Ja, gut, wir sind noch nicht untergegangen, aber wir sind eben auch nicht unter den Top 5, die es wirklich zu Milliarden gebracht haben!
> I: […] Du meinst also, wenn es das im Biotech-Bereich in Deutschland überhaupt gibt?
> X1: Ich glaube, in Deutschland sind da ganz wenige dabei, ja! [...] Also, mir fallen, mir fallen eigentlich zwei vor allem ein, die es zumindest zu vielen Millionen gebracht haben (X1, 2.2.2012, P37).

Angesichts des Auf und Ab der Moden in mehreren Industriebranchen Gelassenheit zu bewahren, setzt Vertrauen auf eigene Kompetenzen voraus und ermöglicht dieses zugleich. Insofern ist das Unternehmen konsequent in der Bemühung, langfristig auf das Potenzial isolierter Reinsubstanzen zu setzen und umfassende Expertise im Umgang mit diesen zu entwickeln. Dennoch bleibt es von einer nur teils antizipierbaren Auftragslage abhängig. In Anbetracht dessen ist es entscheidend, die Spezialisierung auf eine Nische mit der Streuung von Risiken und der Diversifizierung von Geschäftsbereichen in Einklang zu bringen. Im Folgenden geht es darum, auf welche Art und Weise dieser strategisch motivierte Balanceakt in den verschiedenen Tätigkeitsfeldern zur Entfaltung kommen.

3.1.1 Substanzverkauf

Nach einer Unterbrechung von einigen Monaten war ich erneut in dem Unternehmen zu Besuch. Im Gespräch mit dem Mitarbeiter, mit dem ich auf Sammeltour gewesen war, erkundigte ich mich auch nach den Pflan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zen, die ich zuvor durch alle Bearbeitungsschritte begleitet hatte. Vielleicht hatten sie ja einen vielversprechenden Wirkstoff enthalten?

> I: Kann man eigentlich sagen, was aus meinen Pflanzen, die wir damals gesammelt haben, […] geworden ist? Hat da noch jemand einen Überblick? Oder sind die einfach irgendwie in den Katalog gegangen und hängen da jetzt rum?
> X1: Die sind natürlich irgendwo in den Katalog gegangen, aber klar haben wir da einen Überblick, wir wissen natürlich [für] jede einzelne Substanz, jede einzelne Fraktion, die da rausgekommen ist, in Mengen, was da rausgekommen ist. [...] Und wir können natürlich auch sehen, ob die Substanzen schon an irgendjemanden gegangen sind, klar (X1, 11.1.2013, P43).

Was heißt es, dass die Substanzen „irgendwo in den Katalog gegangen“ sind? Allzu präzise klingt diese Auskunft nicht, wenngleich sich rekonstruieren lässt, welche Verbindungen in welcher Menge isoliert und an wen sie, wenn überhaupt, bereits verkauft worden sind. Daher möchte ich nun den Verkauf von Naturstoffen als wichtigste Quelle laufender Einkünfte genauer erläutern. Dieser Tätigkeitsbereich ist deshalb von besonderer Relevanz, weil die Isolierung von Substanzen, die im Normalfall zunächst für den Verkauf vorgesehen sind, auch eine Voraussetzung für alle anderen Aktivitäten bildet. Die Entscheidung, ob Verbindungen lediglich in den Katalog aufgenommen oder zusätzlich weiterbearbeitet werden, fällt schließlich, *nachdem* sie isoliert und ihre Molekülstrukturen aufgeklärt wurden. Selbst dann, wenn Wirkstoffe weiterentwickelt werden, basiert das Geschäftsmodell somit auf der Gewinnung von Substanzen für den Katalog. Dies gilt sowohl in Bezug auf grundlegende Tätigkeiten, die anschließende Bearbeitungsschritte erst ermöglichen, als auch für die Querfinanzierung interner Forschungsprojekte über den Substanzverkauf. So umschrieb ein Mitarbeiter die strategische Bedeutung der Naturstoffisolierung angesichts der Hoffnung auf einzelne Glückstreffer:

> I: […] Aber was ist denn eigentlich jetzt […] Euer Ziel? Also wirklich [die] Diversität der Bibliothek [zu] erhöhen oder die Hoffnung auf den einen tollen Treffer, der vielleicht mal kommen mag?

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Ja, wir machen ja beides. Wir machen ja teilweise selber so ein bisschen Forschung, wo wir nach dem einen tollen neuen Taxol[65] suchen, das wir dann halt verkaufen wollen für viele Millionen, und außerdem machen wir ja eben diese Produktion von *Screening-Compounds*, die eben dieses Grundrauschen bilden hier (X1, 2.2.2012, P37).

Wie läuft der Substanzverkauf als organisatorischer und finanzieller Dreh- und Angelpunkt wie auch „Grundrauschen" aller weiteren Tätigkeiten ab? Die verfügbaren Verbindungen werden in einem online zugänglichen Katalog angeboten und lassen sich darin über einen Warenkorb nach Gewicht bestellen:

> I: Die Sachen, die ihr einfach im Katalog verkauft, das ist dann / das muss man sich vorstellen, wie wenn ich jetzt bei Amazon was kaufe?
> X1: Genau!
> I: Also, dann bestelle ich 10 Milligramm von Substanz X und die bekomme ich und /
> X1: Ja (X1, 11.1.2013, P43)!

Für Kunden bestehen keinerlei Einschränkungen oder Bedingungen hinsichtlich der Nutzung erworbener Reinsubstanzen: „[B]eim simplen Substanzverkauf [...] kauft [der Kunde] die Substanz und kann damit im Prinzip machen, was er will" (ebd.). Die angebotenen Naturstoffe werden dementsprechend nicht patentiert, um die Laufzeit etwaiger späterer Patente von Kunden nicht unnötig zu verkürzen, zumal zu diesem Zeitpunkt nicht abzusehen ist, für welche Substanzen sich Patente lohnen könnten. Ebenso wenig ist beim Substanzverkauf eine prozentuale Beteiligung an späteren Einkünften, die ein Kunde womöglich auf der Grundlage eines Naturstoffs erzielt, vorgesehen. Unbearbeitete Verbindungen, deren Aktivitäten nicht bekannt sind, stellen aus Käufersicht bloße – wenngleich

65 Bristol-Myers Squibb (BMS) setzte mit Taxol lange mehr als eine Milliarde USD jährlich um. Oft dient Taxol als Paradebeispiel, um die Möglichkeit der erfolgreichen Entwicklung von Medikamenten auf der Grundlage von Naturstoffen zu illustrieren. Die Hoffnung, das nächste Taxol zu entdecken – auf einen vergleichbaren Treffer, der zu hohen Einkünften führen würde – ist inzwischen ein fester Topos (siehe z. B. Kingston 2011: 503), obwohl mit dem Wirkstoff erst Jahrzehnte nach seiner Erstbeschreibung Gewinne erzielt wurden. Da mit „Taxol" jahrzehntelang der Wirkstoff bezeichnet wurde, bevor BMS diesen in „Paclitaxel" umbenannte und „Taxol" in einem umstrittenen Schachzug zum Handelsnamen einer Arznei machte, wird häufig – wie im vorliegenden Text – auch dann von „Taxol" gesprochen, wenn die Rede von dem Wirkstoff Paclitaxel ist. Zur Geschichte von Taxol siehe Walsh und Goodman (1999, 2002b, 2002a).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

höchst spezifische – Rohstoffe für die Forschung dar. Sie erfordern vor jeder denkbaren Vermarktung einen dermaßen hohen Aufwand, dass Anbieter im Normalfall nicht mehr als eine einmalige Zahlung zum Zeitpunkt der Lieferung durchsetzen können:

> X1: Nur, wenn jetzt einer unserer Kunden diesen tollen Treffer landet, sind wir da ja nicht automatisch mit Prozenten dran beteiligt. Also die meisten Substanzen werden hier ja ohne prozentuale Beteiligung am Endprodukt verkauft, und das wäre natürlich anders, wenn wir selber bis zu einem gewissen Punkt, also bis zu klinisch wirksamen Substanzen kämen. Das würde man natürlich nicht mehr ohne prozentuale Beteiligung verkaufen.
> I: Ach so, ihr verkauft das meiste einfach so nach Gewicht /
> X1: Genau! […] Na, das ist halt bei vielen Reinsubstanzen der erste Schritt. Wenn es dann halt über *Resupply* und sowas [läuft], dann würde man eventuell in bessere Verträge kommen, klar. [Für] das erste Milligramm wird man kein Prozent am Endprodukt kriegen (X1, 2.2.2012, P37).

Da das Unternehmen die isolierten Verbindungen nur nach und nach auf einzelne Wirkungen testet, steht durchaus zu erwarten, dass mitunter Substanzen ohne Gewinnbeteiligung abgegeben werden, die sich später für Kunden als großer Erfolg erweisen. Ob Abnehmer interessante Aktivitäten entdeckt haben, erfährt man meist, wenn überhaupt, nur im Nachhinein; dann, wenn größere Nachbestellungen eingehen, wie ein Forscher aus der Syntheseabteilung betonte:

> X3: Bisher kamen die Leute nur zurück und sagten: „Können Sie uns nicht nochmal 100mg verkaufen?“ Daraus haben wir dann mal geschlossen: „Aha, die haben da was gefunden!“ Aber letztendlich machen die ganzen großen Firmen ihr eigenes Ding und sagen uns das dann nicht mehr (X3, 10.2.2012, P5).

Zeigen Substanzen beim *Screening* durch Kunden vielversprechende Aktivitäten, kann dies zu Folgeaufträgen, Nachbestellungen oder Kooperationsprojekten führen, die Aussichten auf höhere Einkünfte bieten als der bloße Substanzverkauf. Allerdings sind Kunden bei Interesse an größeren Mengen nicht zwangsläufig auf das Unternehmen angewiesen:

> X1: [W]enn man dann Interesse an der Aktivität findet, muss man auch nicht zu uns wiederkommen, man hat ja die Struktur und man kann die synthetisch machen, synthetisch abwandeln, sich anderswo

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> besorgen. […] Kann man alles machen, na klar, darf man, aber man kann natürlich auch zu uns wiederkommen (X1, 11.1.2013, P43).

Um dauerhaft als Anbieter gefragt zu bleiben, hat sich das Unternehmen in mehrerlei Hinsicht spezialisiert. Eine vergleichsweise exklusive Stellung resultiert so aus der Bereitstellung rarer Reinsubstanzen, deren Isolierung einen großen Aufwand erfordert, sowie aus umfassenden Kompetenzen im Umgang mit Naturstoffen, die vielen Pharmafirmen abgehen. Obgleich Kunden diverse Möglichkeiten haben, um Zugang zu ursprünglich von dem Unternehmen erworbenen Substanzen zu erlangen, setzt dieses darauf, dass die meisten Kunden bzw. Konkurrenten kaum in der Lage sind, ohne längere Vorlaufzeiten Naturstoffe in standardisierten Formaten und der nötigen Quantität zu liefern oder selbst zu produzieren.

Diese Nischenstellung wird besser verständlich, wenn man bedenkt, worauf Kunden beim Kauf von Naturstoffen Wert legen: Pharmaunternehmen verfügen über riesige Substanzbibliotheken, die bei großen Firmen meist über eine Million unterschiedliche Verbindungen enthalten (vgl. Janzen 2014: 1163). Allerdings werden diese, wie in Abschnitt 2.1 erläutert, oft durch kombinatorische Syntheseverfahren hergestellt, die aus wenigen Grundstrukturen mithilfe unzähliger Reagenzien eine enorme Zahl an Verbindungen generieren; die Diversität derartiger Sammlungen wird häufig als mangelhaft eingeschätzt. Naturstoffe sind typischerweise komplexer aufgebaut, sie sind ein „ganz anderes Kapitel" (X1, 16.1.2015, P563). Da kaum noch Pharmafirmen hauseigene Abteilungen unterhalten, die Reinsubstanzen isolieren, werden neue Naturstoffe üblicherweise von spezialisierten Anbietern erworben. Das Unternehmen ist demzufolge ein Nischenanbieter für komplexe Substanzen, die zur Diversifizierung von Bibliotheken dienen. Denn in Bezug auf ihre Größe können Naturstoffsammlungen niemals mit synthetischen *libraries* konkurrieren:

> X1: [S]o richtig groß ist Naturstoffforschung ja nie vom Umfang. Ich meine, wenn wir denen 10000 Substanzen schicken, finden wir das wahnsinnig viel und das ist auch für Naturstoffe wahnsinnig viel. Aber wenn man im Hinterkopf hat, dass die [Pharmafirmen] Substanzbibliotheken von einer Million Substanzen haben, ob da jetzt 10000 Naturstoffe mehr oder weniger drin sind, ist vom *Screening*-Aufwand kein Unterschied (X1, 2.2.2012, P37).

Pharmafirmen beziehen neue Substanzen meist von externen Anbietern, unabhängig davon, ob es sich synthetische Verbindungen handelt, die oftmals von Chemikalienherstellern aus Russland, China oder Indien geliefert werden, oder um Naturstoffe. Der Zukauf neuer Verbindungen ist

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

eine regelmäßig stattfindende Routine, die wechselhaften Trends und Schwerpunkten folgt; je nach ihrer Ausrichtung können bestimmte Anbieter davon profitieren. Dem Unternehmen komme es z. B. zugute, wenn – wie derzeit – zunehmend chemisch komplexe Verbindungen gefragt seien (vgl. X1, 16.1.2015, P563). Kunden wählen teils einige wenige Naturstoffe, teils ganze Sammlungen aus, je nachdem, welchen Zweck sie verfolgen. Mitunter kann aufgrund konkreter Hypothesen Interesse an einzelnen Substanzen bestehen, während in anderen Fällen sämtliche Verbindungen, die bestimmte Kriterien erfüllen, für *Screening*-Kampagnen erworben werden: „Substanzen verkaufen wir in ganz unterschiedlichen Zahlen und Mengen. Manchmal nur Einzelverbindungen, manchmal mehrere Tausend auf Mikrotiterplatten in einem *ready to screen*-Format“ (X1, 12.1.2014, P552). Häufig filtern Kunden den Katalog mithilfe von Software, um eine Vorauswahl zu treffen, vor allem dann, wenn viele Substanzen gefragt sind: „Die Auswahl machen meist die Kunden zum Teil mit chemoinformatischen Verfahren, bei denen nach bestimmten Kriterien gefiltert wird (z. B. Molmasse < 500 g/mol oder bestimmte Strukturelemente, die enthalten oder auch gerade nicht enthalten sein sollen)“ (ebd.). Die verkauften Mengen variieren zwischen weniger als 1mg und mehreren Gramm (vgl. ebd.). Dies hängt davon ab, ob lediglich neue Verbindungen, z. B. solche aus bisher unterrepräsentierten Substanzklassen, für eine Bibliothek gesucht werden, oder ob ein Wirkstoff, der interessante Aktivitäten gezeigt hat, weiterentwickelt werden soll, wofür größere Mengen erforderlich sind.

Preise werden erst auf Anfrage genannt. Sie variieren in gewissem Maße, unter anderem nach dem Umfang einer Bestellung:

> X1: [Preise r]ichten sich in erster Linie nach der Herkunft der Verbindungen (pflanzlich ist etwas billiger als mikrobiell, da der Aufwand geringer ist) und danach, wie viele Substanzen in welchen Mengen bestellt werden. Wir haben auch schon über komplexere Preissysteme nachgedacht, in die z. B. die Ausbeute oder die Frage, ob die Substanz anderswo angeboten wird, einfließen, sind aber bisher bei der einfachen Mischkalkulation geblieben (X1, 24.4.2014, P557).

Nach der Einschätzung des Mitarbeiters liegen die Preise für unbearbeitete Naturstoffe nicht allzu hoch, wenn man den Arbeitsaufwand bedenkt, den die Isolierung reiner Substanzen mit sich bringt: „Wir verkaufen ja dauernd irgendwelche Substanzen aus entsprechenden Materialien kommend zu doch, leider, viel zu niedrigen Preisen“ (X1, 25.8.2011, P41). Das Unternehmen tritt folglich mit relativ teuren und in Anbetracht des erforderli-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

chen Aufwands dennoch fast zu billigen Produkten in Konkurrenz zu anderen Anbietern. Da kaum weitere Firmen in Serie Naturstoffe isolieren, konkurriert es hauptsächlich mit Firmen, die andere Ansätze verfolgen, und weniger mit solchen, die sehr ähnliche Produkte bereitstellen. So sind synthetisierte Verbindungen meist günstiger als Naturstoffe, bieten aber nicht dasselbe Maß an struktureller Diversität. Extrakte und Fraktionen sind in Bezug auf die Vielfalt an Verbindungen, die sie enthalten, ebenbürtig und zudem billiger, doch ohne zusätzliche Bearbeitung nicht mit der weiteren Forschung kompatibel. Der Ansatz, auf den sich das Unternehmen spezialisiert hat, stellt insofern ein entscheidendes Kriterium für seinen geschäftlichen Erfolg dar; es bleibt von der Beliebtheit dieser Herangehensweise bei Kunden abhängig. Der Verkauf isolierter Naturstoffe steht daher in einem Spannungsverhältnis zwischen Spezialisierung und Risikostreuung: Einerseits handelt es sich um vergleichsweise teure Produkte, welche die Nachfrage in speziellen Nischen bedienen; andererseits bildet der Substanzverkauf eine Voraussetzung für die eigenständige Forschung an Wirkstoffen, denn er bedingt geringere Investitionen und Risiken und liefert relativ kalkulierbare, kontinuierliche Einkünfte.

Die Naturstoffe werden über Kataloge angeboten, die in unterschiedlichen Formaten zur Verfügung stehen. Über die Homepage des Unternehmens lassen sich nach einer knappen Registrierung – lediglich Name, Institution bzw. Unternehmen und E-Mail-Adresse sind anzugeben – verschiedene Kataloge im Excel-Format sowie Datenbanken im SDF-Format herunterladen.[66] So ist es möglich, die Kataloge sowohl mithilfe chemoinformatischer Software zu filtern als auch manuell einzelne Verbindungen herauszusuchen. Separate Kataloge gibt es u. a. für Substanzen aus Pflanzen, für solche aus Mikroorganismen sowie für halbsynthetische Derivate. In den Katalogen wird auf die CAS-Registrierungsnummern aller Substanzen verwiesen; eindeutige Nummern, die als internationale Standards dienen und allen in der Datenbank des *Chemical Abstracts Service* (CAS) verzeichneten Stoffen zugewiesen werden. Neben den Katalogen auf der eigenen Homepage betreibt das Unternehmen zudem eine Anbieterseite bei *emolecules.com*.[67] Über diese Webseite können Kunden auf der Suche nach

66 Das SDF-Format (*Structure Data Format*) ist ein in der Chemie übliches standardisiertes Textformat zur Wiedergabe von Molekülstrukturen und zusätzlicher Daten.

67 Dabei handelt es sich um eine Suchmaschine für chemische Verbindungen, die als Vertriebsplattform genutzt werden kann und Datensätze zu über sieben Millionen Substanzen diverser Anbieter enthält. Siehe https://www.emolecules.com/#?click=screening-compounds (6.4.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Molekülen nicht nur Strukturformeln sowie Namen, Registrierungsnummern und weitere erwünschte Merkmale in Suchmasken eingeben, sondern auch Molekülstrukturen einzeichnen bzw. hochladen, um Verbindungen zu finden, die diesen ähneln oder Fragmente davon enthalten. Der Substanzkatalog des Unternehmens stellt folglich mehr als nur ein Verzeichnis dar, mit dessen Hilfe die Sammlung verfügbarer Naturstoffe erfasst und geordnet werden kann. Zugleich ist er ein Instrument, das Verkaufs- und Werbezwecken dient und potenzielle Kunden auf Produkte aufmerksam machen soll. Zudem gilt die Aufnahme einer Verbindung in den Katalog als eine Art Veröffentlichung, die Schutz davor bietet, dass Dritte ein Stoffpatent auf eine Substanz einreichen (vgl. X3, 10.2.2012, P5). Im Medium Katalog überlagern sich Inventar, Verkauf und Veröffentlichung.

Die im Katalog einsehbaren Informationen unterliegen keiner Geheimhaltung. Es werden jedoch nur bestimmte Eigenschaften der angebotenen Substanzen offengelegt, z. B. deren Molekülstruktur und Masse. Ob eine Substanz pflanzlicher oder mikrobieller Herkunft ist und ob es sich um eine neue Verbindung handelt, ist ebenfalls ersichtlich. Andere Informationen sind nicht offen zugänglich bzw. nur auf Anfrage und gegen zusätzliche Bezahlung. Insbesondere wird nicht bekannt gegeben, aus welchen Pflanzen oder mikrobiellen Stämmen ein Naturstoff gewonnen wurde, damit Kunden nicht ohne Weiteres auf andere Anbieter ausweichen oder Verbindungen selbst produzieren können. Die Ausbeute, also der Gehalt an Reinsubstanz, die isoliert werden konnte, wird auch geheim gehalten (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Andere Informationen werden deshalb nicht in den Katalog aufgenommen, weil sie stark kontextabhängig sind und missverstanden werden können. Die verfügbare Menge wird genannt, obwohl sie ebenso Anlass zu Missverständnissen geben kann:

> X1: [W]as im Katalog steht, ist die verfügbare Menge, aber verfügbare Menge kann ja auch mehrerlei bedeuten: Es war mal viel und ist jetzt nur noch wenig, dann steht halt wenig drin, oder es war nie mehr, also das kann man aus dem Katalog selber nicht ablesen.
> I: Würde das die Kunden interessieren?
> X1: […] Ja, es könnte durchaus relevant sein für bestimmte Entscheidungen. Ähm, möglicherweise würden Substanzen, die nur in geringer Menge drinstehen, priorisiert werden. Aber das kann natürlich auch falsch sein, weil, auch wenn sie nur in geringer Menge drinstehen, weil wir sie nur in geringer Menge isoliert haben, kann das ja auch wieder verschiedene Gründe haben. Zum Beispiel, sie werden nur in geringer Menge produziert und es ist nicht möglich, sie in grö-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ßerer Menge zu produzieren, das wäre natürlich schlecht für die Substanz. Aber es kann auch sein, dass man durch bestimmte Veränderungen die Menge relativ einfach steigern kann, oder dass wir nur einen Teil der Extraktmenge, die wir haben, aufgetrennt haben, und deshalb da nur eine geringe Menge drinsteht, und das kann diverse Gründe haben (ebd.).

Die Entscheidung, welche Informationen im Katalog einsehbar sind und welche zurückgehalten werden, erfordert strategische Abwägungen: Zu viel offenzulegen kann so sehr schaden wie übertriebene Geheimhaltung. Die Herausforderung besteht darin, genügend Details offenzulegen, um Kunden anzuziehen, und zugleich entscheidende Informationen geheim zu halten, um dauerhaft als Vermittler zwischen Biomaterialien und Wirkstoffen fungieren zu können.

Im Laufe der Jahre hat das Unternehmen über 20000 verschiedene Naturstoffe isoliert. Im Katalog stehen aber nur diejenigen, die aktuell erhältlich sind, zur Zeit meiner Feldforschung etwa 5000 (vgl. ebd.). Substanzen können aus mehreren Gründen nicht mehr verfügbar sein, z. B. dann, wenn die isolierte Menge komplett verkauft wurde oder Biomaterialien restlos verbraucht sind (vgl. ebd.). Unter den isolierten Naturstoffen finden sich etwa 5000 neue, die noch nicht in der Literatur beschrieben waren. Bibliotheken von Pharmakonzernen enthalten oft mehr als 50000 neue Substanzen; gemessen an der Größe der jeweiligen Sammlungen ist der Anteil neuer Verbindungen im Fall des Unternehmens aber viel höher (vgl. X1, 16.1.2015, P563). Viele der angebotenen Naturstoffe sind zudem nicht bei anderen Anbietern erhältlich. Doch werden nicht alle isolierten Substanzen umgehend in den Katalog aufgenommen. Verbindungen, die höchst ungewöhnliche molekulare Grundgerüste aufweisen, werden bisweilen zurückgehalten, bevor sie in den Verkauf gehen:

> X1: Wir halten strukturell besonders einzigartige Verbindungen, zu denen bisher kaum Analoges in der Literatur publiziert ist, aus dem allgemeinen Verkauf heraus, um für bestimmte Projekte ‚Nuggets' zur Verfügung zu haben, die noch niemand anders gescreent oder gesehen hat (X1, 30.5.2015, P564).

Wozu lassen sich solche ‚Nuggets' nutzen? In erster Linie erfüllen sie Marketingzwecke: Sie demonstrieren, dass die eingesetzten „Organismen und Methoden nicht nur Altbekanntes liefern" (ebd.), sondern auch Substanzen, die „strukturell deutlich anders [sind] als alles, was bisher bekannt ist" (X1, 2.2.2012, P39). So stellen sie unter Beweis, „dass wir wirklich Neues finden, nicht nur Varianten von Bekanntem" (X1, 11.6.2015, P565). Die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

meisten Substanzen sind hingegen, „auch wenn sie neu sind, […] nur kleine Modifikationen von bereits bekannten“ (X1, 2.2.2012, P39) und werden ohne Verzögerungen über den Katalog angeboten. Unter allen neuen Verbindungen seien „ein paar Prozent […], sagen wir mal, (..) so zwei bis fünf Prozent“ derart ungewöhnlich oder, in den Worten meines Gesprächspartners, „richtig neu“ (ebd.). Neben allen Marketingzielen bieten „richtig neue“ Naturstoffe größere Chancen auf einen Durchbruch bei der Suche nach neuartigen Bioaktivitäten als nur punktuell abweichende Varianten bekannter Substanzen und tragen in besonderem Maße zur Diversifizierung von Bibliotheken bei. Nur in Ausnahmefällen veröffentlichen ForscherInnen des Unternehmens aber zu solchen überraschenden Funden (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Publikationen erfordern nicht nur einen hohen Zeitaufwand; darüber hinaus konterkarieren sie einen der Hauptvorzüge des Zurückhaltens ungewöhnlicher Verbindungen. Diese können für Kunden *gerade deshalb* attraktiv sein, weil sie nicht im Katalog verzeichnet und Konkurrenten damit unbekannt sind. Da sie noch nicht publiziert sind, können ihre Strukturen zudem durch Stoffpatente geschützt werden, nicht nur durch Anwendungspatente (vgl. X1, 2.2.2012, P39). Mögliche Interessenten kontaktiert das Unternehmen von sich aus. Die direkte Ansprache potenzieller Kunden kann freilich nur in Einzelfällen den regulären Substanzverkauf über den öffentlich zugänglichen Katalog ergänzen kann.

Naturstoffe zu isolieren und über den Katalog anzubieten, heißt nicht, dass anschließend nichts weiter geschieht, als auf Käufer zu warten. Sammlungen wollen gepflegt werden – als epistemische Ordnungssysteme, Warenlager sowie Ansammlungen materieller Objekte (siehe Abschnitt 3.4). Verbindungen, die für den Substanzverkauf verfügbar sind, existieren dabei in zweifacher Hinsicht: Zum einen als isolierte Reinsubstanz, die auf Trägermaterial und sauber etikettiert in Kühlschränken gelagert wird, zum anderen als Datensatz, der in internen Datenbanken und öffentlich zugänglichen Katalogen verzeichnet ist.

3.1.2 Auftragsarbeiten

Neben dem Substanzverkauf führt das Unternehmen diverse Tätigkeiten im Auftrag von Kunden durch. Dabei handelt es sich um Forschungs- oder Entwicklungsdienstleistungen wie auch um Aufträge, spezifische Verbindungen in größerer Menge zu produzieren. Der Übergang von Substanzverkauf zu Auftragsarbeiten kann fließend sein, z. B. dann, wenn ein ganzes Set von Naturstoffen bestellt wird, die bestimmte Merkmale aufweisen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Aufträge bestehen oftmals darin, aus Biomaterialien, die ein Kunde auswählt oder liefert, alle Reinsubstanzen, die vorab definierte Kriterien erfüllen, zu isolieren und in einem gewünschten Format bereitzustellen. Ein Mitarbeiter berichtete, dass überraschend viele derartige Aufträge aus Japan kämen: Ein Universitätsinstitut aus Tokio habe so „einen ganzen Haufen Extrakte" geschickt, deren Inhaltsstoffe isoliert werden sollten. Die Klärung der Molekülstrukturen war ebenfalls Teil des Auftrags. Dem Mitarbeiter, u. a. für die Herstellung von Extrakten zuständig, war nicht völlig klar, weshalb die in Auftrag gegebenen Tätigkeiten nicht vor Ort in Japan durchgeführt wurden; seine – locker dahingesagte – Vermutung war: „Wahrscheinlich können's die einfach nicht" (X6, 5.10.2011, P123). Später verwies er, nun im Ernst, darauf, dass das Unternehmen viel Erfahrung darin habe, schnell Naturstoffe zu gewinnen. Sämtliche Prozesse sind, wie ich später zeige, darauf ausgerichtet, in Serie und dennoch zuverlässig ein begrenztes Set an Resultaten zu liefern. Im Gegensatz hierzu werden in der universitären Forschung oft wenige Verbindungen umfassend untersucht. Arbeitsteilig organisierte Isolierungsverfahren sind in der Akademie eine Ausnahme. Folglich kann es für universitäre Institute zeitsparend sein, Substanzen durch spezialisierte Anbieter isolieren und analysieren zu lassen. AkademikerInnen können sich so auf die Forschung an Naturstoffen konzentrieren, statt diese mühsam selbst gewinnen zu müssen.

Auftragsarbeiten können die Produktion von Substanzen wie auch die von Daten umfassen. Erfahrung mit Naturstoffen bildet so auch den Ausgangspunkt für Dienstleistungen, die mehr Herumprobieren und Forschung im engeren Sinne voraussetzen. Auf Anfrage entwickelt das Unternehmen für Kunden z. B. Protokolle und Methoden für eine möglichst effiziente Isolierung von Substanzen in größerem Maßstab. In anderen Fällen macht es sich für Kunden auf die Suche nach alternativen Quellen bestimmter Naturstoffe, z. B. dann, wenn Biomaterialien gefragt sind, die Verbindungen in höherer Konzentration enthalten als deren bislang bekannte Quellen. Mitunter ermittelt das Unternehmen auch, ob Substanzen, die meist synthetisch hergestellt werden, aus Biomaterialien isoliert werden können, in Umkehr der in der Arzneimittelforschung sonst üblichen Vorgehensweise, u. a. dann, wenn Syntheseverfahren zu aufwendig oder unergiebig sind. Außerdem bevorzugen manche Kunden aus zulassungsrechtlichen Gründen Verbindungen, die aus natürlichen Ausgangsmaterialien isoliert werden; Aromastoffe können in diesem Fall z. B. als natürliche Aromen deklariert werden. Für die öffentliche Wahrnehmung von Lebensmitteln kann dies von großer Bedeutung sein. Aufträge, alternative Quellen von Substanzen zu erschließen, erfordern neben Erfahrung

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

eine wohlgeordnete Sammlung mit zahlreichen Naturstoffen sowie Daten zu deren Verbreitung. Daten zu typischen Quellen bekannter Substanzen erlauben, grob abzuschätzen, welche Biomaterialien bestimmte Verbindungen enthalten können. Auf dieser Grundlage macht sich das Unternehmen auf Anfrage auch auf die Suche nach Naturstoffen, die bislang nicht in der Sammlung vorhanden sind. Ferner gehen regelmäßig Aufträge zur Herstellung synthetischer Derivate ein (siehe Abschnitt 3.1.3).

In anderen Fällen führt das Unternehmen für Kunden Forschungsprojekte durch. Auftragsforschung lässt sich dabei nicht immer trennscharf von Kooperationsprojekten unterscheiden, der Übergang kann fließend sein. In welche Kategorie ein Projekt fällt, hängt u. a. vom Grad an Eigeninitiative und eigenständigen Handlungsspielräumen ab. Zudem ist ausschlaggebend, wer die anfallenden Kosten trägt: Werden Aufgaben auf beide Partner verteilt und jeder finanziert seinen Beitrag zu einem gemeinsamen Projekt? Oder werden alle durchgeführten Tätigkeiten in Rechnung gestellt und von einem Auftraggeber übernommen? Ebenso relevant ist, wer Forschungsergebnisse auf welche Art nutzen darf: Profitieren beide Kooperationspartner in gleicher Weise oder fallen alle Rechte an den Auftraggeber? Ist im Erfolgsfall eine Beteiligung an Einkünften des nachgelagerten Partners vorgesehen oder sind mit Bezahlung der Dienstleistungen alle Ansprüche abgegolten? Ferner bieten Auftragsarbeiten mitunter die Möglichkeit, weitergehende gemeinsame Forschungsprojekte anzustoßen.

Als Beispiel mag ein um die Jahrtausendwende durchgeführtes Projekt dienen, in dessen Rahmen einzelne Dienstleistungen in Auftrag gegeben wurden. Beide Partnerfirmen verband ein gemeinsames Forschungsinteresse; ob es sich eher um Auftragsforschung oder ein Kollaborationsprojekt handelte, lässt sich ohne Kenntnis der abgeschlossenen Verträge nicht einschätzen. Der Partner war eine große, international tätige Pharmafirma, die in den 1990-er Jahren die Arbeit mit Extrakten aufgegeben hatte. Stattdessen beabsichtigte der Konzern, auf isolierte Naturstoffe zu setzen, ohne deren Aktivitäten vorab zu untersuchen; eine Kooperation mit einem Anbieter ebensolcher Substanzen lag nahe. Da dieser Ansatz damals verhältnismäßig neu war, stellte das Projekt für beide Partner eine Gelegenheit dar, um zu prüfen, inwieweit sich in kurzer Zeit eine ausreichend große Zahl reiner Verbindungen gewinnen ließ. Dem Unternehmen bot sich ferner die Chance, über die Veröffentlichung der Resultate seinen Bekanntheitsgrad zu steigern und Werbung in doppeltem Sinne zu machen: Für die gewählte Vorgehensweise wie auch für die Qualität der angebotenen Leistungen und Produkte. Nach Abschluss des Projekts veröffentlichten MitarbeiterInnen beider Firmen gemeinsam einen Artikel in einer Fach-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zeitschrift (vgl. 2001, P544).[68] Das Ziel bestand darin, innerhalb von 18 Monaten 4000 verschiedene Substanzen zu isolieren, die vorab definierte Anforderungen hinsichtlich ihrer Reinheit und Mindestmenge erfüllen sollten. Das Unternehmen hatte die Aufgabe, aus pflanzlichen und mikrobiellen Materialien, die von beiden Partnern stammten, Naturstoffe zu isolieren und deren Strukturen aufzuklären. Um Zeit und Kosten zu sparen, wurde vereinbart, nur für 400 zufällig ausgewählte Substanzen, also ein Zehntel der angestrebten Gesamtzahl, eine vollständige Strukturaufklärung durchzuführen, um so den Neuheitsgrad der Sammlung abzuschätzen. Die Auswahl geeigneter Rohmaterialien war ein entscheidender Faktor: Es ging darum, möglichst wenige redundante Substanzen zu isolieren; andernfalls hätten mehr Biomaterialien als nötig bearbeitet werden müssen, um die beabsichtigte Anzahl an Verbindungen zu gewinnen. Die Wahl fiel deshalb z. B. auf Material aus Pflanzenfamilien, die dafür bekannt sind, viele Inhaltsstoffe zu enthalten, und innerhalb dieser Familien auf Spezies, die bislang kaum untersucht worden waren. Zunächst wurden Extrakte einer groben Vorab-Analyse unterzogen, die als Grundlage für die Entscheidung diente, welche Biomaterialien in großem Maßstab analysiert und aufgetrennt werden sollten. Die Ergebnisse waren teils überraschend: Während sich die Erwartung, dass etwa jeder dritte pflanzliche Extrakt geeignet sein dürfte, als zutreffend erwies, enthielt nur jeder 20. mikrobielle Extrakt eine genügende Zahl an Substanzen in der gefragten Quantität. Die erwünschte Zahl an Substanzen aus Pflanzen zu gewinnen, erforderte weniger Aufwand als erwartet, da die ‚Produktivität' – so der verwendete Ausdruck – der ausgesuchten Materialien hoch war; viele enthielten zahlreiche nicht-redundante Inhaltsstoffe in ausreichender Menge. Demgegenüber blieb die Produktivität der mikrobiellen Proben hinter den Erwartungen zurück, in erster Linie aufgrund eines hohen Anteils redundanter Verbindungen. Daher wurde nur ein geringer Prozentsatz der mikrobiellen Extrakte weiterbearbeitet; der pro Substanz nötige Aufwand war größer als im Fall pflanzlicher Materialien. Zudem erwies sich das Kriterium einer Mindestmenge von 5mg Reinsubstanz – zur damaligen Zeit das Minimum für *Screening*-Programme – als Hindernis; eine Schwelle bei 1mg hätte es erlaubt, über 3000 weitere Verbindungen zu produzieren. Beinahe 40 % der Substanzen waren neu und etwa 80 % wiesen eine Molekülmasse im Bereich zwischen 200 und 700Da auf, der für pharmazeutische Wirkstoffe typisch ist. Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wurden fast zwei Drittel der isolierten Naturstoffe auf unterschiedliche Wirkungen getestet; da-

68 Alle Informationen zu dem Projekt stammen aus diesem Artikel.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bei zeigten sie im Durchschnitt höhere Trefferraten als synthetische Verbindungen. Alles in allem sahen beide Firmen das Projekt als Erfolg.

Das Unternehmen führte in diesem Fall jedoch nicht nur Forschungsdienstleistungen im Auftrag eines Kooperationspartners durch; es hatte großes Eigeninteresse an den Ergebnissen. Dieses Interesse richtete sich einerseits darauf, Isolierungs- und Analyseverfahren zu testen und zu optimieren sowie den nötigen Zeitaufwand zu überprüfen. Andererseits bot das Projekt die Möglichkeit, an neue Substanzen zu gelangen und deren Bioaktivitäten zu untersuchen. Da der gewählte Ansatz relativ neu war, bestand zudem Interesse an einer öffentlichkeitswirksamen Außendarstellung: Den Lesern als potenziellen Kunden sollte demonstriert werden, dass diese Vorgehensweise funktioniert. Wenn der Artikel ein „neues Paradigma“ in der Naturstoffforschung postuliert, handelt es sich mithin um eine Beschreibung einer ungewöhnlichen Methode wie auch um Öffentlichkeitsarbeit. Die beteiligten Firmen waren natürlich an positiven Schlussfolgerungen interessiert; ob es zu einer Veröffentlichung gekommen wäre, wenn das Projekt nicht als Erfolg beurteilt worden wäre, muss offenbleiben. Die Überprüfung neuer Methoden überlagerte sich mit Werbe- und Kommunikationsstrategien.

Aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen beide Unternehmen über die gewonnenen Substanzen und Daten verfügen durften; die Spannung zwischen Auftragsforschung und gleichberechtigter Kooperation bleibt in der Schwebe. Behielt jeder nur diejenigen Verbindungen, die aus den selbst bereitgestellten Materialien isoliert worden waren, oder konnten alle Naturstoffe von beiden Partnern genutzt werden? Durfte gar allein der große Pharmakonzern, der das Projekt mutmaßlich finanziert hatte, die Ergebnisse verwerten? Derartige Interna werden in dem veröffentlichen Artikel, wie kaum anders zu erwarten, nicht ausgeführt; es ist gleichwohl anzunehmen, dass sie vertraglich geregelt wurden. Vorab ausgehandelt wird bei Auftragsarbeiten und Kooperationsvorhaben nicht nur, wessen Eigentum isolierte Substanzen sind und wie ermittelte Daten verwendet werden können. Darüber hinaus werden manchmal Sperrfristen festgelegt, nach deren Ablauf zunächst eingeräumte Rechte auf exklusive Nutzung erlöschen. Die Resultate von Aufträgen unterliegen meist umfassenderen Restriktionen als die von Kooperationsprojekten; für Kunden gewonnene Naturstoffe dürfen z. B. oft nicht in den Katalog aufgenommen werden. Im Extremfall ist nicht einmal bekannt, welche Biomaterialien zur Bearbeitung geliefert wurden:

> X1: [E]s gibt aber auch einen ganzen Haufen Substanzen, die wir wirklich exklusiv im Kundenauftrag aus den Materialien des Kunden iso-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> liert haben. Also zum Beispiel haben wir von einem japanischen Unternehmen Extrakte bekommen, die sie bei sich hergestellt haben, die haben wir halt getrennt und Substanzen isoliert und komplett auch natürlich an die Firma dann ausgeliefert, und da haben wir keinen Zugriff auf die [isolierten Verbindungen].
> I: Ach so, und die stehen auch gar nicht im Katalog dann?
> X: Die stehen nicht im Katalog, standen da nie, da haben wir halt nur die Daten dazu, aber die Substanzen können wir selber nicht nachproduzieren, weil wir keinen Zugriff auf den Organismus haben. Wir wissen noch nicht mal, aus welchem Organismus sie gemacht wurden. Wir wissen nur: Bakterium oder Pilz haben die fermentiert, das haben sie uns gesagt, weil das für die Strukturaufklärung hilfreich ist.
> I: Ach so, die haben euch dann praktisch wirklich Proben geliefert?
> X1: Genau. Und es gibt eben auch noch den Fall, da haben wir Stämme bekommen, die bei uns fermentiert wurden, aber wir dürfen über diese Stämme nicht verfügen (X1, 11.1.2013, P43).

Doch selbst dann, wenn das Unternehmen kein Recht hat, für Kunden isolierte Substanzen selbst zu verwerten, oder diese restlos ausgeliefert hat, können die Ergebnisse von Auftragsarbeiten indirekt hilfreich sein: So wird die Strukturaufklärung durch den Rückgriff auf Daten zu bereits isolierten Substanzen erleichtert, obgleich diese nicht in materieller Form vorhanden sind (vgl. ebd.). Verfügungsrechte über Substanzen und Daten auszuhandeln, ist daher für Aufträge und Kooperationsprojekte von großer Bedeutung.

3.1.3 Entwicklung und Produktion synthetischer Derivate

Neben isolierten Reinsubstanzen verkauft das Unternehmen auch von Naturstoffen abgeleitete, synthetisch hergestellte Derivate. Im Selbstverständnis der MitarbeiterInnen handelt es sich bei diesem Tätigkeitsfeld um „echte Chemie“, im Gegensatz zur Auftrennung von Biomaterialien:

> I: Das ist dann schon, so meinte zumindest [ein Kollege], Chemie, wie man sich es so vorstellt, also dass es zischt und blubbert?
> X1: Ja (lacht)! Echte Chemie und nicht nur Chromatografie (X1, 2.2.2012, P39)!

Die Rede von echter Chemie verweist darauf, dass in den Laboratorien der Syntheseabteilung mithilfe chemischer Reaktionen gearbeitet wird. Nicht umsonst riecht es dort nach Chemikalien, mitunter stinkt es regelrecht.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Zudem stehen zahlreiche Reagenzien und Apparaturen herum, nicht nur Lösungsmittel und Analyseinstrumente wie in den Räumlichkeiten, in denen Naturstoffe isoliert und analysiert werden (vgl. Feldnotizen 10.2.2012, P92ff.).

Unter chemischer Synthese versteht man „den planmäßigen und praktisch realisierbaren Aufbau von chemischen Verbindungen aus anderen chemischen Verbindungen oder Elementen“, also „die Herstellung von Ziel-Verbindungen (Produkten) aus einem oder mehreren Ausgangsstoffen (Edukten) unter definierten Reaktionsbedingungen und meist unter Verwendung einer bestimmten Apparatur“ (Kogge und Richter 2014: 125). Die Synthese und die Analytik, „mit der das Ziel verfolgt wird, chemische Substanzen hinsichtlich ihres chemischen Aufbaus und ihrer Eigenschaften aufzuklären“ (ebd.), bedingen sich gegenseitig; ohne eine zusätzlich durchgeführte Analyse stehen die Eigenschaften eines Syntheseprodukts nicht eindeutig fest (vgl. ebd.). Doch hat sich die Synthese seit etwa 1960 von ihrer Beweisfunktion für die Analytik emanzipiert: Während postulierte Strukturformeln einer Verbindung zuvor erst anerkannt wurden, wenn auch deren Synthese gelang (vgl. Reinhardt 2006a: 208), übernehmen seitdem physikalische Methoden wie die Massenspektrometrie und Magnetresonanzspektroskopie „die Hauptlast bei der Strukturaufklärung“ (Hoffmann 2013: 135). Die Synthesechemie wurde so von der Aufgabe des Strukturbeweises entlastet. Stattdessen trat „die Entwicklung von Methoden für die Synthese“ (ebd.) in den Vordergrund: „Die Synthese selbst wurde das Untersuchungsobjekt“ (ebd.). In Bezug auf Naturstoffe heißt dies, dass Syntheseverfahren nun verwendet wurden, um zuvor isolierte Verbindungen in größeren Quantitäten bereitzustellen (vgl. ebd.: 137) und „eine Diversität von modifizierten Produkten“ zu gewinnen (ebd.: 138): Naturstoffderivate, wie sie auch das Unternehmen anbietet.

Bei der Synthese von Derivaten fungieren isolierte Naturstoffe als Ausgangspunkt für davon abgeleitete Verbindungen. Erweisen sich einzelne dieser Derivate im Zuge nachfolgender Untersuchungen als besonders vielversprechend, werden davon ausgehend durch gezielte chemische Modifizierung erneut zahlreiche Varianten produziert. Im Rahmen pharmazeutischer Forschungsprojekte werden also ebenfalls Derivate synthetisiert; umgekehrt umfasst die Herstellung von Derivaten aber zumeist keine Erforschung der Wirkungen von Substanzen. Das Ziel, das mit Derivaten verfolgt wird, ist anders beschaffen: Zunächst geht es nicht darum, besondere Einzelsubstanzen zu gewinnen, sondern Kollektionen mehr oder weniger ähnlicher Substanzen, die dieselbe Grundstruktur aufweisen. Aus Sicht des Unternehmens dienen derartige ‚Wolken‘ an Derivaten dazu, auf eine pro-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fitablere Art und Weise an der Wirkstoffentdeckung zu partizipieren als durch den Verkauf isolierter Naturstoffe. Denn vor jeder medizinalchemischen Optimierung einer Leitstruktur werden zahlreiche abgeleitete Verbindungen synthetisiert. Durch die Bereitstellung fertiger Kollektionen von Derivaten bietet das Unternehmen Kunden an, diesen Zwischenschritt für sie zu übernehmen. Zudem diversifiziert es so das Spektrum der angebotenen Produkte. Dies betonte der Leiter einer Arbeitsgruppe in der Syntheseabteilung im Rückblick auf seine Tätigkeit in dem Unternehmen seit 1997:

> X3: Als ich […] angefangen, gab es ja nur [isolierte Naturstoffe], und ich war also der Erste, der dann mit für die Synthese eingestellt wurde. […] Wenn man so jetzt die Geschäftsjahre, die ich miterlebt habe, betrachtet, dann gab es, so von den Projekten her, [im Naturstoffbereich] gute Jahre, wo dann mehr Geld eingespielt wurde als bei [der Synthese], aber im Moment ist es wieder so, dass [die Synthese] doch mehr gefragt ist. Also das sind schon zwei wichtige Bereiche, glaube ich, mittlerweile, die sich gegenseitig gut ergänzen.
> I: So ein bisschen Diversifizierung auch?
> X3: Ja. […] Also, es dauert, ich sehe es ja selber, also, ich habe damals in der Synthese angefangen und das braucht so seine Zeit, bis sich da was etabliert. Wie gesagt, am Anfang habe ich auch mit dieser Derivatisierung nur angefangen, […] und dann ab 2000 kam dann wirklich richtig das Geschäft […] mit der kombinatorischen *library*-Chemie. [...] Und das hat sich jetzt mittlerweile, tja, gute zehn Jahre mindestens hat sich das wirklich enorm entwickelt (X3, 10.2.2012, P3).

Sammlungen synthetisierter Varianten eines Naturstoffs werden in der Branche als *libraries* bezeichnet: „*Library* heißt bei uns mindestens 500 Verbindungen“ (ebd.), wie der Mitarbeiter hervorhob. Eine *library* besteht aus ganzen Familien leicht variierter Substanzen, die um bestimmte Kernmotive eines Naturstoffs herum angeordnet sind. Zu Beginn werden durch Anhängen und Entfernen von Molekülfragmenten probeweise einige Varianten einer interessanten Struktur produziert:

> X3: [E]igentlich fängt man immer an, […] mit einer ganz einfachen Derivatisierung / man nimmt den Naturstoff und kuckt, welche Ecken, wo kann man was anhängen, sage ich mal ganz einfach, und testet dann praktisch die Derivate. Das hat also mit einer *library* letztendlich noch nix zu tun. Wenn, dann maximal mit einer kleinen *library*, und einer einfachen *library*, weil man da dann gar nicht groß For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> schung und Entwicklung braucht, sondern Standardchemie nutzt eben, um die Derivate davon zu machen (ebd.).

Wenn Derivate in dieser Phase getestet werden, dann nicht auf ihre Bioaktivität, sondern auf ihre chemische Machbarkeit. Derartige „Standardchemie“ bedingt keine Forschung an Substanzen im engeren Sinne; deren Wirkungen sind zu diesem Zeitpunkt nebensächlich. Vielmehr geht es darum, die Machbarkeit einer Kollektion durch Naturstoffe inspirierter Verbindungen sicherzustellen.

Für die Entscheidung, welche Naturstoffe als Grundlage einer *library* infrage kommen, ist zunächst ausschlaggebend, ob isolierte Verbindungen genügend Ansatzpunkte für eine chemische Modifizierung bieten:

> X3: [D]as hängt ja auch immer davon ab, sind da so chemische Voraussetzungen gegeben, dass man daraus überhaupt was machen kann? Oder ist da ziemlich von vornherein keine Möglichkeit, chemisch daran was zu verändern? [...] Funktionalitäten müssen vorhanden sein, wo man chemisch dann eingreifen kann. Das können Substanzen sein, die sehr, sehr attraktiv für die Synthese sind, wo man sich dann sagt, okay, das nimmt man und daraus macht man eine große *library* (ebd.).

Neben der Veränderbarkeit von Substanzen sind Parameter entscheidend, die durch Erwartungen der Kunden bezüglich der typischen Beschaffenheit von Wirkstoffen umgrenzt werden. Ein häufiges Ausschlusskriterium ist z. B. die Molekülmasse, wie der Leiter der Forschungsabteilung betonte:

> X1: Also bei den synthetischen Substanzen, die für die Pharmaindustrie interessant sind, gelten zum Beispiel bestimmte Kriterien, dass die bestimmte Molmassen nicht überschreiten sollen. Und wenn dein Ausgangsmaterial schon Molmasse 500 [Da; Anm. K.A.] hat! Man macht da noch Synthese, also hängt eigentlich normalerweise noch was dran, da wird’s ja nicht leichter, und 500 ist so eine Schallgrenzen-Molmasse, also eigentlich eher 400 soll nicht überschritten werden. Und von daher kommen natürlich auch ganz viele nicht infrage. Und dann gibt’s natürlich ganz viele synthetische Restriktionen! Die Substanz muss sich auch mit, naja, nicht zu viel Aufwand gezielt modifizieren lassen.
> I: Und muss natürlich vielversprechend sein, wie auch immer, dass ihr erwartet, dass /?
> X1: Naja (..), da geht’s nur um die Struktur!
> I: Oder geht’s dann auch erstmal nur im ersten Schritt darum, ob sich das machen lässt mit der Substanz?

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Da geht's eher um strukturelle Fragen und weniger um Aktivität von der Substanz, also das spielt überhaupt keine Rolle (X1, 2.2.2012, P39)!

Weitere Parameter, die mit Blick auf die Präferenzen der Kundschaft berücksichtigt werden, betreffen die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Substanzen. Eine besonders große Rolle spielen die sogenannten ADME-Parameter; das Akronym steht für *absorption*, *distribution*, *metabolism* und *excretion* – pharmakokinetische Prozesse, die dafür verantwortlich sind, wie ein Wirkstoff in einem Organismus verarbeitet wird (vgl. X1, 25.10.2015, P566). Unabhängig von jeglicher Bioaktivität handelt es sich dabei, so mein Gesprächspartner aus der Syntheseabteilung, um „Werte, die dann sehr genau darüber aussagen, wie gut sind die Sachen und wie hoch ist die Chance, dass die jemals überhaupt zu einer *Drug* entwickelt werden können" (X3, 10.2.2012, P3). Diese Parameter „müssen stimmen, damit das dann auch entsprechend durch den Körper geht oder auch in den Körper geht, und dann auch entsprechend wirkt" (ebd.). Vor der Auswahl von Verbindungen, die für eine Derivatisierung geeignet sind, werden pharmakokinetische Werte allerdings nicht ermittelt, indem Substanzen *in vitro* oder *in vivo* getestet werden, sondern durch Computermodelle abgeschätzt. Diese beruhen auf Erfahrungswerten darüber, welcherlei Moleküle die erwünschten Parameter typischerweise erfüllen (vgl. Nicolaou 2014a: 9129). Häufig kommt eine Faustregel zur Anwendung, die als *Lipinski's rule of five* bekannt ist und Grenzwerte für einige molekulare Strukturmerkmale vorsieht, die z. B. eine gute Permeabilität und Absorption nahelegen (vgl. ebd.). Zwar besagt Lipinskis fünfte Regel ausdrücklich, dass die anderen vier Regeln nicht auf Naturstoffe anwendbar sind, zumal einige Wirkstoffe natürlicher Herkunft wie z. B. Taxol weit außerhalb des durch solche Parameter umrissenen Spektrums liegen (vgl. Newman und Cragg 2012: 311f.; Nicolaou 2014a: 9133). Gleichwohl fällt es Pharmafirmen schwer, für Naturstoffe bzw. Derivate von ihren üblichen Präferenzen abzusehen. Wie aussagekräftig auch immer diese Parameter sind – zweifellos haben sie großen Einfluss. Denn weite Teile der Industrie gründen ihre Entscheidungen auf die Annahme, dass aussagekräftige und relevante Korrelationen zwischen physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Molekülen bestehen (vgl. Kenny und Montanari 2013: 1). Auch die Kunden des Unternehmens filtern die angebotenen Derivate mithilfe von Software, die Erwartungen bezüglich diverser Parameter implementiert:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X3: Und sämtliche Verbindungen, die wir herstellen, die, sage ich mal, die werden von den Kunden durch ein Computerprogramm geschickt und dann kucken die, was unten für sie rauskommt, und wir müssen uns einfach in bestimmten Bereichen halten […]. Und wenn wir da nicht drin liegen, dann kaufen die nicht (X3, 10.2.2012, P3).

Physikochemische Werte von Derivaten beeinflussen also deren Verkaufsaussichten. Da viele unmodifizierte Naturstoffe „ziemlich aus dem Rahmen dieser Parameter“ fielen, müsse man daher „von der synthetischen Seite da Dinge oder Fragmente wieder einbauen, die uns diese schönen Parameter liefern“ (ebd.). Der Spielraum für Veränderungen, welche die Masse von Molekülen erhöhen, ist freilich beschränkt, denn deren Größe ist, wie gesagt, ebenso ein wichtiges Kriterium. Meist wollen Kunden „möglichst kleine Sachen“, um sich die Möglichkeit offenzuhalten, bei der medizinalchemischen Optimierung selbst Molekülfragmente anzufügen, ohne die typische Gesamtmasse von Wirkstoffen zu überschreiten (ebd.). Naturstoffe, die als Ausgangspunkt für *libraries* infrage kommen, müssen demnach eine ganze Reihe an sich teilweise widerstrebenden Anforderungen erfüllen. Insbesondere dürfen sie nicht zu groß sein und sollten mindestens zwei Molekülgruppen enthalten, die sich ohne großen Aufwand chemisch bearbeiten lassen (vgl. X7, 16.1.2012, P218). Nur so ist gewährleistet, dass sich Derivate synthetisieren lassen, die allen pharmakokinetischen und anderweitigen Parameter gerecht werden. Letztlich ist unter den isolierten Substanzen „nur ein ganz, ganz kleiner Anteil […] für diese Ausnutzung für Bibliotheken wirklich [ge]eignet […], vielleicht 10 bis 20 pro Jahr“ (X1, 2.2.2012 P37).

Ob eine Substanz aus einer Pflanze oder einem Mikroorganismus gewonnen wurde, ist für ihre Eignung als Grundlage einer *library* gleichgültig (vgl. X3, 10.2.2012 P3). Auf eine prosaische Art und Weise kann die Herkunft eines Naturstoffes dennoch bedeutsam sein, wenn Entscheidungen bezüglich neuer *libraries* anstehen. Derivate werden nämlich oft halbsynthetisch hergestellt, d. h. unter Verwendung großer Mengen an isolierter Reinsubstanz:

> I: Habe ich das richtig verstanden? Ich habe mir notiert: 30 bis 50 Gramm Ausgangsmaterial braucht ihr davon?
> X1: Ja, eher mehr!
> […]
> I: Also auch ein ganz schöner Haufen eigentlich, oder?

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Richtig viel (lacht)!
> I: Und das wird dann da auch verbraucht bei der Herstellung von Derivaten?
> X1: Ja, am liebsten hätten [die Kollegen] noch mehr (X1, 2.2.2012, P39)!

Für den Substanzverkauf werden Verbindungen lediglich im Milligramm-Bereich gewonnen; für die Produktion von Derivaten muss viel mehr isoliert werden. Die Ausbeute an Reinsubstanz pro Gramm getrocknetes Biomaterial ist bekannt; es lässt sich also berechnen, wie viel davon nötig ist, um genug Ausgangsmaterial für Halbsynthesen bereitstellen zu können. Zahlreiche Naturstoffe sind daher von vornherein kaum als Ausgangspunkte einer Derivatisierung geeignet: Weder Verbindungen aus seltenen, teuren oder schwer zugänglichen Rohmaterialien kommen infrage noch solche, die nur in niedriger Konzentration in Pflanzen oder Mikroorganismen enthalten sind. Die erforderliche Menge an Reinsubstanz stellt ein Ausschlusskriterium dar (vgl. ebd.). Insbesondere bei Verbindungen aus Pflanzen kann es schwerfallen, genug zu isolieren. Denn es gibt keinen anderen Weg als den, große Quantitäten an Pflanzenmaterial aufzutrennen und, wenn möglich, noch mehr davon auf Vorrat zu lagern. Der Nachschub von Naturstoffen aus Mikroorganismen gestaltet sich meist einfacher, sofern ein Pilz oder Bakterium sich kultivieren lässt. Tiefgekühlt aufbewahrte Kulturen können fermentiert werden, um mehr von einer Verbindung zu produzieren, die für die Synthese von Derivaten erforderlich ist.

Kunden nutzen Derivate als Ressource für die Wirkstoffentdeckung, die sie eigenständig durchführen. Ihr Interesse liegt zunächst auf der Gesamtheit ähnlicher Substanzen, nicht auf einzelnen Derivaten in einer *library*. Besser gesagt: *Libraries* sind ein Mittel zum Zweck der Identifizierung und Weiterentwicklung von Wirkstoffen. Dies kann u. a. durch ein *Screening* der Derivate geschehen oder dadurch, dass abgeleitete Verbindungen das Verständnis der Zusammenhänge zwischen molekularen Strukturen und biologischen Funktionen voranbringen. Insofern *libraries* Grundstrukturen von Naturstoffen durchvariieren, dienen sie in doppeltem Sinne zur Diversifizierung von Bibliotheken: Sie gründen auf ungewöhnlichen molekularen Grundgerüsten und stellen diese in zahlreichen abgeleiteten Varianten bereit. Die besonderen Qualitäten, die Naturstoffe bieten, werden durch synthetische Abwandlungen somit zusätzlich in quantitativer Hinsicht aufgefächert. Die so zugänglich gemachte chemische Diversität wird zudem in gebrauchsfertigen Standardformaten geliefert. Kunden sollen direkt zur Forschung übergehen können, wenn sie *libraries* erwerben; die Suche nach

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

geeigneten molekularen Grundstrukturen und die Herstellung von Derivaten können sie sich sparen.

Zum Verkauf stehen ganze *libraries*, die jeweils aus einigen Hundert Substanzen bestehen, die von einer gemeinsamen *core-structure* abgeleitet sind. Mitunter stellt das Unternehmen aus verschiedenen *libraries* Sets zusammen, die auf bestimmte Nutzerkreise zugeschnitten sind. Kollektionen von Derivaten, die einen repräsentativen Querschnitt durch die vielfältigen Grundstrukturen der Naturstoffchemie liefern sollen, können z. B. für universitäre Institute oder Firmen, die nur wenige Naturstoffe vorrätig haben, interessant sein. Da solche Sets in fester Zusammensetzung vorgefertigt werden, ist es möglich, sie zu verhältnismäßig günstigem Preis zu verkaufen. In einer E-Mail, die alle für die Online-Kataloge registrierten Nutzer erhielten, wird z. B. wie folgt für ein solches Angebot geworben:

> [Company X] is pleased to announce the launch a of special screening set of chiral natural product-based compounds. This set of structurally diverse, drug-like compounds is ideal for hit identification and assessment in high-throughput screening:
> 5000 [...] compounds from 70 different chemotypes, purity > 85 % by HPLC/UV (by 215 nm) in
> 0,1mg per compound at a price of 5.000 Euro / 6.500 USD
> 0,5mg per compound at a price of 15.000 Euro / 19.500 USD
> The set will be preplated on HJ Bioanalytik plates (Microtitreplate V-bottomed PP 0,3ml, Part.No. 601 807 (28.3.2012, P60, Betreff „Screening Set from [Company X]“).

Herkömmliche *libraries* werden wie isolierte Naturstoffe in einen Online-Katalog aufgenommen und nach und nach verkauft. Allerdings ist der Derivatekatalog auf einer anderen Ebene untergliedert; er listet ganze Kollektionen ähnlicher Substanzen auf, nicht Einzelverbindungen. Abgesehen davon unterscheiden sich die Geschäftsstrategien beider Bereiche kaum: „[D]as ist unser, unser tägliches Geschäft, so wie [der Naturstoffbereich] eben Naturstoffe isoliert, stellen wir dann also praktisch unsere *libraries* her, weil wir die kontinuierlich abverkaufen“ (X3, 10.2.2012, P3). Wie die isolierten Naturstoffe werden Derivate ohne weitere Rechte an den verkauften Produkten abgegeben, also ohne Beteiligung an späteren Einkünften von Kunden. Gegen Bezahlung gewährt das Unternehmen zudem exklusiven Zugang und Prioritätsrechte:

> X3: [W]enn das sogenannte *Customs* sind, also Projekte, wo der Kunde sich dann bestimmte Sachen aussucht und oftmals sagt, er braucht ein Prioritätsrecht für diese *library*, wir dürfen ein halbes Jahr lang nicht

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

verkaufen, und bezahlt natürlich entsprechend dafür, dann machen wir das, nicht (ebd.)?

Abgesehen von Projekten, die im Auftrag von bzw. in Kooperation mit anderen Firmen stattfinden, werden *libraries* auf eigene Initiative hergestellt. Geliefert wird eine kleine Menge jedes einzelnen Derivats in von Kunden gewünschten Formaten, oft auf Mikrotiterplatten, die für Hochdurchsatz-Tests geeignet sind. Die Syntheseprotokolle werden dabei geheim gehalten bzw. nur gegen Aufpreis offengelegt. Syntheseverfahren zu entwickeln, ist zeitaufwendig. Deshalb hofft das Unternehmen, dass Kunden lieber erneut bestellen, falls sie Interesse an größeren Mengen oder weiteren Derivaten haben, statt diese selbst zu synthetisieren. Doch stellt dieser zusätzliche Aufwand für Kunden kein allzu großes Hindernis dar:

X3: Ne, also die haben auch solche guten Syntheseabteilungen, die sagen sich von vornherein: „Das machen wir selber". Also, die Verbindungen, die wir machen, die sind nicht so kompliziert, dass da wirklich gute Syntheseabteilungen nicht selber eine Synthese dafür entwickeln. Die kriegen von uns zwar nicht die Synthesevorschriften /
I: Ah, okay, also das wird nicht mitgeliefert?
X3: Das wird nicht mitgeliefert, nur auf besonderen Wunsch und wenn es auch entsprechend bezahlt wird. Das haben wir zum Beispiel mit der Firma Genentech aus den USA schon mal gehabt, die wirklich richtig gut bezahlt haben für die Vorschriften, aber sonst normalerweise [...] nicht /
I: Ansonsten dürfen die das wenigstens, wenn sie es schon selbst machen wollen, auch selbst sich erarbeiten?
X3: Ja, ja, dann müssen sie! Aber das sind Riesensyntheseabteilungen /
I: Also, wenn die gut sind, sollte es kein Problem sein für die?
X3: Ne (X3, 10.2.2012, P5)!

Kunden sind also nach der Lieferung einer *library* nicht zwangsläufig auf Nachbestellungen angewiesen, um etwaigen Mehrbedarf zu decken. Ferner können Kunden Datenbanken machbarer *libraries* einsehen, die noch gar nicht produziert worden sind. In diesem Fall ist der Grad der Ableitung eine Stufe indirekter: Es handelt sich um *mögliche* Derivate, die bislang nicht in materieller Form existieren. Lediglich erste Machbarkeitsstudien liegen vor; dies kann bedeuten, dass einzelne Vorstufen synthetisiert worden sind oder einige wenige aus einer ganzen Familie denkbarer Derivate. Kleinere Abweichungen der anschließend produzierten Verbindungen von ihrer vorherigen virtuellen Modellierung sind akzeptabel, sofern die Grundstruktur erhalten bleibt, um die sie gruppiert sind:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X3: [W]ir müssen ja auch den Kunden was anbieten, und geben auch hin und wieder Dinge an den Kunden / der kriegt dann also eine Datenbank mit so und so vielen *libraries*, die wir herstellen könnten, wo wir bei einigen gar nicht die Zeit hatten, da irgendwelche Entwicklung schon durchzuführen, und manche sind dann so attraktiv, dass der Kunde die haben will. Und dann sind wir unterm Strich zum Erfolg verdammt […] / Ja, und bisher haben wir das eigentlich immer gemeistert, nicht? Also […] es gibt dann oftmals [den Fall], dass man das ein bisschen variieren muss, was man den Kunden anbietet, aus chemischen Gründen, aber das verstehen die dann, weil das sind selber Chemiker und die sagen sich: „Okay, so ist halt Chemie, wir müssen das ein bisschen verändern“. Das geht eigentlich problemlos, dass die das akzeptieren. Also [es] wird ja grundsätzlich, die *Core*-Struktur / wird ja nix verändert dran (X3, 10.2.2012, P3).

Welche Gestaltungsmöglichkeiten sich ausgehend von einer molekularen Grundstruktur eröffnen, hängt neben dem Geschick von Syntheseabteilungen auch davon ab, was chemisch machbar ist, welche Veränderungen die Bindungen zwischen Atomen also zulassen. Dies lässt sich nicht vollständig antizipieren; was im Detail chemisch machbar ist, ist eine Frage, die sich erst empirisch, durch die Arbeit an und mit konkreten Substanzen, beantworten lässt. Nicht umsonst umschreibt Bensaude-Vincent die Erkenntnismodalität der Chemie mit dem Stichwort „knowing through making“ (2009: 369ff.). Auf welche Art und Weise Moleküle *genau* modifiziert werden können, ist für Kunden zu Beginn der Wirkstoffentdeckung allerdings nicht ausschlaggebend. Wichtiger ist, *dass* es eine *library* überhaupt gestattet, zahlreiche weitere Ableitungen herzustellen, nicht so sehr, welche dies im Detail sind. Schließlich sind selbst dann, wenn sich eines der Derivate im *Screening* als *Hit* erweisen sollte, langwierige chemische Optimierungen erforderlich, bevor ein Wirkstoff eventuell in klinischen Studien getestet wird. Dies umfasst die Synthese unzähliger mehr oder weniger ähnlicher Moleküle. Die *Möglichkeit*, Derivate zu variieren und im Hinblick auf diverse Parameter anzupassen, ist mehr als ein zentrales Auswahlkriterium – *de facto* geht sie meist mit der *Notwendigkeit* zusätzlicher Modifizierungen einher. Dennoch wählen Kunden *libraries* nicht auf gut Glück aus. Sie folgen ähnlichen Erwägungen wie beim Erwerb von Naturstoffen: Sie wollen ihre Sammlungen in bestimmten Substanzklassen diversifizieren oder suchen nach einer Gruppe von Verbindungen, die für ein konkretes Projekt geeignet ist.

Zu den Aufgaben der Syntheseabteilung gehört es ferner, Substanzen in Quantitäten herzustellen, die über die Isolierung aus Biomaterialien kaum

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gewonnen werden können. Denn hierfür wären nicht nur enorme Mengen an Rohmaterial erforderlich, sondern auch Arbeitsabläufe und Instrumente einer anderen Größenordnung – solche, die weniger auf die rasche Analyse zahlreicher kleiner Proben als vielmehr auf die Isolierung großer Mengen einzelner Substanzen ausgerichtet wären. Synthetisch werden somit nicht nur Derivate für *libraries* produziert, sondern auch Einzelsubstanzen, die in großer Menge gefragt sind. Denn über den Substanzkatalog werden Naturstoffe meist nur im Milligramm-Maßstab verkauft. Wenn Kunden großes Interesse an einzelnen Verbindungen haben und Nachschub benötigen, wird daher oft versucht, Naturstoffe zu synthetisieren, so mein Gesprächspartner aus der Syntheseabteilung:

> X3: Und dann kommen oftmals natürlich die Kunden dann wieder und fragen nach den Substanzen, ob sie jetzt mehr haben können. Und da ist dann oftmals das Problem, dass ja oftmals nur Milligramm isoliert werden, und das ist also ein Mengenproblem, was da vorliegt. Und dann kommt oftmals dann die Anfrage […] zur Synthese: „Können wir die Substanz da nicht chemisch, also, synthetisch herstellen?" [...] Weil es ist wirklich oftmals das, was jetzt aus [...] diesem Prozess kommen kann, ganz einfach ein Mengenproblem. [...] [U]nd in der Synthese ist es natürlich einfacher, mehr herzustellen als […] in der Isolierung (X3, 10.2.2012, P3).

Kunden ist es im Normalfall gleichgültig, ob eine Verbindung synthetisiert oder isoliert wird, sofern genügend Reinsubstanz zu einem akzeptablen Preis verfügbar ist. Das ausschlaggebende Referenzsystem ist der molekulare Aufbau von Verbindungen. Daher werden auch synthetisierte Substanzen als Naturstoffe bezeichnet, sofern ihre Molekülstruktur mit derjenigen einer Verbindung übereinstimmt, die ursprünglich aus Biomaterialien gewonnen wurde.[69] Insofern liegt kein Widerspruch vor, wenn von einem Naturstoff – in diesem Fall einem Aromastoff – die Rede ist, der aus Chemikalien synthetisiert wird, die man von speziellen Anbietern erwerben kann:

> X3: [A]lso man versucht dann [...], möglichst bestimmte Bausteine bei anderen Anbietern zu kaufen, es gibt da so einen speziellen Anbieter / zum Beispiel Kohlenhydrate, also Zucker, da haben sich einige spezia-

69 Dies gilt selbst für weitverbreitete, vor Langem erstmals beschriebene Wirkstoffe wie Morphin, die Penicilline oder viele Statine. Unabhängig von ihrer heute gängigen Herstellungsweise zählen sie als Naturstoffe, da sie Inhaltsstoffe von Biomaterialien sind.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> lisiert drauf und dann, um da wirklich Zeit zu sparen, kauft man oftmals spezielle Bausteine, dann fügt man sie in einer selber ausgedachten Synthese dann zusammen zu dem Naturstoff, der dann gerade angefragt wird (ebd.).

Entscheidend ist für Kunden wie für Anbieter nicht die Natürlichkeit oder Künstlichkeit der Produktionsweise einer Substanz, sondern deren Molekülstruktur.

Wie werden Substanzen – Derivate in *libraries* wie auch Einzelverbindungen – synthetisch hergestellt? Dienen meist isolierte Naturstoffe als Ausgangsmaterial, das in Halbsynthesen chemisch abgewandelt wird? Oder finden überwiegend Totalsynthesen statt, in deren Rahmen Substanzen aus handelsüblichen Chemikalien Schritt für Schritt zusammengebaut werden? Meine GesprächspartnerInnen gaben hierzu uneinheitliche Auskünfte. Vermutlich hingen ihre Antworten davon ab, worauf sie sich jeweils bezogen: Die Voraussetzungen und Zielsetzungen synthesechemischer Arbeit unterscheiden sich je nachdem, ob es sich um den Versuch handelt, eine große Menge einer Substanz zu produzieren, an der ein Kunde Interesse zeigt, oder um erste Schritte auf dem Weg zu einer neuen *library*, deren Wert und Nutzen völlig offen ist. Ferner waren meine Fragen teils zu unspezifisch; mitunter fragte ich vage nach der Vorgehensweise „bei der Synthese“ oder bei „der Herstellung von Derivaten“ und differenzierte nicht durchweg nach spezifischen Fallkonstellationen. Daher lassen sich die Unklarheiten, die aus den uneinheitlichen Aussagen resultieren, nicht restlos klären; vermutlich bezogen sich die Antworten auf verschiedene Teilaufgaben der Syntheseabteilung. Zudem ist anzunehmen, dass die Ansichten zur Bedeutung der Synthesechemie durch die Position der jeweiligen Akteure im Unternehmen geprägt wurden. Genaue Zahlen zum Anteil der Halb- bzw. Totalsynthesen hatte keine der befragten Personen parat. Die Schätzungen gingen weit auseinander – meist wurde aber der Ansatz als vorherrschend bezeichnet, der mehr mit dem *eigenen* Tätigkeitsbereich zu tun hatte. So betonte der Leiter einer Forschungsgruppe in der Syntheseabteilung, dass die große Mehrheit aller *libraries* mithilfe chemischer Reaktionen aus gängigen Chemikalien zusammengesetzt werde, und nicht durch Halbsynthesen auf der Grundlage isolierten Ausgangsmaterials (vgl. ebd.):

> X3: [W]ir haben es versucht, wir haben auch den einen oder anderen Naturstoff genommen, wo wir dann praktisch die entsprechenden Mengen über [die Naturstoffisolierung] bereitgestellt bekommen haben, aber das sind eigentlich nur sehr wenige Beispiele. Und oftmals

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> geht unser Weg, naja, zu mindestens 80 % kann man sagen, über das eigene Design. Aber [...] für dieses Design kuckt man sich natürlich in der Natur oder von den Naturstoffen sehr viel ab.
> I: Mit eigenem Design meinen Sie jetzt also, dass es nicht eine Halbsynthese ist, für die Sie Ausgangsmaterial benötigen, das dann umgebaut wird, sondern eine / von Grund auf eine Totalsynthese, oder was meinten Sie mit eigenes Design?
> X3: Hm, ja, eigentlich schon. Also entweder es gibt so bestimmte *Core*-Strukturen, die man in den Naturstoffen [findet] / es gibt die, sage ich mal, manchmal im Handel im Angebot, aber wir fangen manchmal, oder, ja, des Öfteren, einfach bei ganz, ganz einfachen Sachen an, die Sie im ganz normalen Katalog / also Verbindungen, die man bei mehreren Anbietern kaufen kann.
> I: Also relativ grundlegende Sachen?
> X3: Ja! Und da baut man sich praktisch aus vielen einzelnen kleinen, einfachen Baustellen was Schönes, Kompliziertes zusammen, sage ich mal. [...] [W]enn man es von vornherein aufbaut, also von ganz kleinen Baustellen, dann wird natürlich *peu à peu* das aufgebaut, bis dann die Endverbindung / [fertig ist; Ergänzung K.A.] (ebd.).

Der Leiter des Forschungsbereichs – in koordinierender Funktion stark mit der Auswahl und Isolierung von Naturstoffen befasst – ging hingegen davon aus, dass Derivate hauptsächlich mithilfe von Halbsynthesen produziert werden, also unter Rückgriff auf isolierte Naturstoffe, die chemisch modifiziert werden (vgl. X1, 2.2.2012 P39). Eine andere Mitarbeiterin, die für die Registrierung und Einlagerung von Naturstoffen sowie die Auslieferung bestellter Teilmengen zuständig war, teilte seine Einschätzung. Um 50 bis 100mg von jedem einzelnen der etwa 500 Derivate einer *library* herstellen zu können, benötige man, so betonte sie, sehr viel Ausgangsmaterial: mindestens 50g Reinsubstanz, viel mehr als die Ausbeute bei der routinemäßigen Isolierung von Naturstoffen (vgl. X7, 16.1.2012, P218).

Vielleicht lassen sich diese uneinheitlichen Einschätzungen folgendermaßen zusammenführen: Zunächst werden isolierte Verbindungen, die als Grundlage einer neuen *library* infrage kommen, oft halbsynthetisch bearbeitet. Ein Mitarbeiter beschrieb diesen Vorgang wie folgt: „Wenn man von bestimmten Naturstoffen ausgeht, da wird dann erstmal was weggenommen, aber man versucht, wie gesagt, diese *Core*-Struktur zu erhalten, und dann wird was hinzugefügt“ (X3, 10.2.2012, P3). Indem Molekülfragmente entfernt und hinzugefügt werden, wird ermittelt, ob die *Core*-Struktur eines Moleküls ausreichend Ansatzpunkte für Ableitungen bietet. Lautet der Schluss, dass sich die Produktion einer *library* lohnt, werden entwe-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der isolierte Reinsubstanzen mit zahlreichen Reagenzien abgewandelt oder es wird versucht, eine Totalsynthese zu entwerfen. Welche Vorgehensweise gewählt wird, hängt von dem zeitlichen und finanziellen Aufwand ab, der zu erwarten ist. Wichtige Kriterien sind u. a., wie viel von einem Naturstoff verfügbar ist, in welcher Konzentration dieser im jeweiligen Rohmaterial enthalten ist und wie kostspielig das erforderliche Biomaterial ist. Ebenso entscheidend ist, wie der synthesechemische Aufwand eingeschätzt wird: Wie kompliziert sind denkbare Syntheseverfahren? Sind brauchbare Molekülfragmente im Handel erhältlich? Je nachdem kann die eine oder die andere Option vorteilhaft sein, d. h. eine Totalsynthese zu planen oder aber zusätzliche Mengen zu isolieren. Da die Entwicklung neuer Syntheseprotokolle riskanter und zeitintensiver ist als die halbsynthetische Modifizierung von Naturstoffen, erhält oft letztere den Vorzug, sofern ausreichend Reinsubstanz verfügbar ist. Falls nicht genügend Ausgangsmaterial vorhanden ist bzw. nachisoliert werden kann oder dies zu aufwendig ist, bleibt nur, eine Totalsynthese zu versuchen. Falls dies nicht gelingt oder zu kostspielig ist, muss ein Projekt abgebrochen werden:

> X3: [B]isher hat das auch sehr wenige *libraries* gegeben, die in der Forschung und Entwicklung dann praktisch gecancelled wurden, weil man sagt: „Also es geht partout nicht“, und alle Möglichkeiten ausgeschöpft hat. Ich glaube, der Ausschuss, der ist da sehr, sehr gering, so dass man praktisch vielleicht nach anderthalb, zwei Monaten sagen muss: „Ne, das wird nix“ (ebd.)![70]

Meist gelingt es somit, Substanzen vollsynthetisch herzustellen. Mein Gesprächspartner betonte dies in Bezug auf die Synthese größerer Mengen von Einzelverbindungen, die als Aromastoffe infrage kommen; seine Aussage gilt aber ebenso für *libraries*: „Ja, meistens klappt es. Es gibt Fälle, wo es scheitert, aber, ich glaube, wir haben eine sehr, sehr große Erfolgsrate.

70 Gleichwohl ist keineswegs jede grundsätzlich mögliche Totalsynthese in der Industrie konkurrenzfähig. Mitunter sind Synthesewege zu zeitaufwendig und damit teuer, zu spezifisch (d. h. nur bedingt für die Produktion ähnlicher Verbindungen geeignet), zu unergiebig oder nur mit großer Mühe zu skalieren und zu reproduzieren. Zweierlei sollte klar sein: Nicht alle Verbindungen lassen sich überhaupt synthetisieren und nicht alle in der Literatur beschriebenen Vollsynthesen sind für Firmen in der Praxis brauchbar. Daher werden selbst erfolgreiche Wirkstoffe wie Taxol weiterhin halbsynthetisch produziert: Die Vollsynthese von Taxol ist so aufwendig, dass es bis heute – neben der Produktion durch Pflanzenzellkultur – halbsynthetisch aus Vorstufen gewonnen wird, die aus Nadeln relativ schnell wachsender Eibenspezies isoliert werden (vgl. Cragg u. a. 2009: 3021; Kingston 2007: 1846).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Im Moment gerade, das, was mit den Süßstoffen im *Food*-Bereich läuft, das ist an sich sehr erfolgreich" (ebd.). Ist eine Totalsynthese ergiebig genug und mit vertretbarem Aufwand machbar, ist zudem die Verfügbarkeit einer Substanz auf Dauer gewährleistet. Unsichere Zugangsbedingungen oder schwankende Preise für Biomaterialien spielen keine Rolle mehr. Für *libraries* greift das Unternehmen daher sowohl auf Halbsynthesen zurück wie auch auf selbst entwickelte Totalsynthesen. Die Frage, wie hoch die Anteile beider Vorgehensweisen genau sind, kann ich leider nicht abschließend klären. Vielleicht ist dies gar nicht entscheidend: Was zählt, ist, *dass* es verschiedene Wege gibt, wodurch die Abhängigkeit vom Erfolg einzelner Ansätze gemindert wird. Vor diesem Hintergrund hört die isolierte Menge an Reinsubstanz auf, ein zwingendes Ausschlusskriterium für die Auswahl von Naturstoffen für die Entwicklung neuer *libraries* zu sein. Ein Mangel an Ausgangsmaterial ist gewiss ein Nachteil für eine etwaige Halbsynthese. Doch zu einem Ausschlusskriterium wird dieser Nachteil nur dann, wenn eine Totalsynthese nicht möglich oder zu aufwendig ist.

Die Arbeit der Syntheseabteilung ist gekennzeichnet von einem Nebeneinander von Tätigkeiten, die Standardprotokollen unterliegen, und Schritten, in denen experimentiert und herumprobiert wird. Teilweise gehen Forschung und Produktion fließen ineinander über. Oft folgt auf die vorläufige Auswahl einer Verbindung zunächst eine Phase, in der mögliche Synthese- bzw. Derivatisierungswege erkundet werden. Um dies an einem Beispiel zu verdeutlichen: Ein Kunde aus der Lebensmittelindustrie war auf der Suche nach im Sinne der EU-Aromenverordnung natürlichen Süßstoffen. Da von allen Naturstoffen mit süßem Geschmack, die infrage kamen, nur geringe Mengen verfügbar waren, galt es, Verfahren für Vollsynthesen zu entwickeln. Zu Beginn war zu prüfen, ob die chemischen Reaktionen überhaupt das gewünschte Ergebnis lieferten; anschließend ging es darum, ob der gewählte Syntheseweg skalierbar war, ob er sich also für die Produktion im großen Maßstab eignete:

> X3: [D]as ist zur Synthese gekommen und man wollte so in zwei Schritten erstmal sehen, ob das überhaupt machbar ist über die Synthese – es ist oftmals gelungen. Und dann kommen die Anfragen / kann man jetzt die Sachen [synthetisieren, so] dass die Kunden das auf ihrem Gebiet entsprechend, für ihre Zwecke entsprechend durchtesten können? Und zwar so eine bestimmte Grammmenge schon auf Vorrat (ebd.).

Das Ziel dieser in zwei Schritte unterteilten forschungsintensiven Frühphase war es, Syntheseprotokolle zu entwerfen, um einen Vorrat mehrerer

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ähnlicher Verbindungen produzieren zu können. Die Serienproduktion von Aromastoffen im industriellen Maßstab gehörte nicht zu den angebotenen Leistungen; es ging lediglich darum, genügend Substanz für die weitere Forschung seitens des Kunden zu synthetisieren. Aus Sicht des Unternehmens zählt der letztgenannte Schritt allerdings bereits als Produktion; dies gilt sowohl in Bezug auf die gefragten Mengen als auch hinsichtlich der Tätigkeiten, die im Anschluss an die Entwicklungsphase vorherrschen.

Nimmt man die Entwicklung und Herstellung von *libraries* in den Blick, stößt man auf eine ähnliche Abfolge von Tätigkeiten. Die Einordnung im Spannungsfeld zwischen Forschung und Produktion erschien mir zunächst mehrdeutig: In ein und demselben Gespräch fielen vermeintlich widersprüchliche Aussagen; einerseits wurde die synthesechemische Arbeit als Standardprozess und bloße Routine beschrieben, andererseits als Forschung. Dieser vordergründige Widerspruch löst sich auf, sobald die verschiedenen Schritte genauer unterschieden werden. Bis nämlich zuverlässige und ergiebige Syntheseprotokolle für eine Grundstruktur und einzelne Derivate vorliegen, ist eine mehr oder weniger lange und aufwendige Entwicklungsphase unumgänglich. Erst im Anschluss daran können mithilfe von Standardverfahren zahlreiche weitere Derivate produziert werden. Während viele seiner KollegInnen in anderen Bereichen – z. B. der Naturstoffisolierung – ihren Arbeitsalltag ausdrücklich als routinemäßige Produktion von Daten oder Substanzen begriffen, überrascht es daher nicht, dass mein Gesprächspartner die Anfangsphase der Synthese von *libraries* als Forschung beschrieb:

> X3: [W]ir sprechen immer von *Feasibility*-Studien. Ja, also das ist richtig […] Forschung und Entwicklung, und da müssen Sie praktisch jede *Library* neu machen. […] [W]ir unterteilen das dann immer in *Feasi*-1 und *Feasi*-2. Also, *Feasi*-1 heißt, zu zeigen, dass man in der Lage ist, den Syntheseweg, den man sich ausgedacht hat, äh, (..) durchzustehen und am Ende eine Verbindung dieser *library* damit herstellen kann […]. Weil Sie sind im nächsten Schritt, sind Sie schon gezwungen, zu sagen: Okay, mit dieser *Feasi*-1-Studie ist es mir gelungen, eine Verbindung herzustellen, aber ich muss ja dran denken, ich muss 500 herstellen, und demzufolge muss ich den Syntheseweg so optimieren, dass ich zum Schluss auch entsprechende Mengen habe, dass ich die 500 Verbindungen a 50mg herstellen kann, nicht? Und das ist dann der nächste Schritt, das zu optimieren, und am Ende dieser Optimierung steht dann so eine kleine *library* von 20 bis 30 Verbindungen, die Sie dann daraus machen, um zu zeigen: Okay, die sind okay, die 20, 30 Verbindungen, jetzt kann ich die Synthese nehmen, kann so viel Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> stanz herstellen, dass die Produktion in einem extra Labor / also, wir haben sozusagen ein Produktionslabor, nach Standardbedingungen dann durchlaufen kann.
> I: Das heißt also, in diesem ersten größeren Schritt ist das schon wirklich Forschung und Rumprobieren und Versuchen?
> X3: Ja, das ist es (ebd.).

Zu forschen bedeutet in diesem Fall, Synthesewege zu entwerfen, auszuprobieren, zu testen und zu optimieren. Bevor zur Produktion übergegangen wird, müssen Machbarkeitsstudien zeigen, dass tatsächlich die angestrebten Verbindungen synthetisiert werden und die Reaktionen ausreichend ergiebig sind. Analyse und Synthese sind weiterhin miteinander verschränkt, doch in Umkehr der bis in die 1960er-Jahre wirkmächtigen Aufgabenteilung: Die unterstützende Rolle übernimmt nunmehr die Analyse. Die Synthese dient nicht mehr dazu, die Richtigkeit einer vorgeschlagenen Strukturformel zu bestätigen; stattdessen werden synthetisierte Substanzen mithilfe physikalischer Methoden routinemäßig analysiert, um zu überprüfen, ob Synthesewege funktionieren. Neben modernen Analyseinstrumenten bleibt langjährige Erfahrung in der Synthesechemie freilich hilfreich; nicht zuletzt, um Sackgassen und mögliche Hindernisse früh zu erkennen und ein Gespür dafür zu bekommen, welche Ansätze einen Versuch wert sind:

> X3: Also man zehrt natürlich von den Erfahrungen, […] also, ich mache das jetzt, glaube ich / wann habe ich angefangen, wirklich richtig synthetisch zu arbeiten? 30 Jahre, würde ich sagen. Und man zehrt schon sehr von den Erfahrungen, die man hat. Also, es gibt so Standardwissen, was man hat, es gibt neue Dinge, die man ausprobiert, und man greift man doch wirklich auch auf seine Erfahrungswerte oftmals zurück und sagt sich: „Also, das probiere ich erst gar nicht, das wird eh nix. Ich fokussiere mich darauf, da sind die Chancen viel größer“, und das hilft doch unheimlich (ebd.).

Die Synthese von *libraries* umfasst somit Entwicklungsprozesse im engeren Sinne: Neue Syntheseverfahren müssen erdacht, getestet und verbessert werden. Ein Scheitern lässt sich, aller Erfahrung zum Trotz, niemals ganz ausschließen. Es genügt nicht, mehr oder weniger etablierte Methoden zu verfeinern, wie es bei der Isolierung von Naturstoffen der Fall ist.

Das Ziel der forschungsintensiven Frühphase ist es, Syntheseverfahren zu entwickeln, durch die mehrere von der Grundstruktur einer *library* abgeleitete Verbindungen bzw. deren Vorstufen auf einmal hergestellt wer-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den können – „eine kleine *library* von 20 bis 30 Verbindungen“, wie es oben heißt. In der Literatur wird dies folgendermaßen beschrieben:

> Im Zuge einer Naturstoffsynthese werden Zwischenstufen erreicht, die bereits charakteristische Strukturelemente des Naturstoffs enthalten, nicht jedoch dessen volle Komplexität erreichen. Diese Zwischenprodukte ermöglichen es, den minimalen Pharmakophor eines Wirkstoffs zu definieren und dienen als willkommene Ausgangspunkte der „umgelenkten Totalsynthese“ (Hoffmann 2013: 138).

Ein Pharmakophor dient als Grundlage für die Produktion strukturell verwandter Derivate. Wird eine *library* ausgehend von einem isolierten Naturstoff halbsynthetisch entwickelt, müssen einige Molekülfragmente entfernt werden, bis eine derartige Grundstruktur vorliegt. Dies ist oft weniger anspruchsvoll und zeitaufwendig, als einen Pharmakophor vollsynthetisch aufzubauen. Dadurch kann im Normallfall die erste der zwei *Feasibility*-Studien übersprungen werden. Es bleibt lediglich zu überprüfen, ob die angestrebten Abwandlungen der Grundstruktur gelingen.

Unabhängig davon, wie eine *library* hergestellt wird: Nach der anfänglichen Entwicklungsphase steht die Produktion der Derivate an. Sind alle Machbarkeitsstudien abgeschlossen, läuft der weitere Prozess anders – arbeitsteilig und darauf ausgerichtet, schnell zahlreiche Substanzen herzustellen. Die meisten Abwandlungen einer *Core*-Struktur folgen mehr oder weniger festen Standards:

> I: Und die Veränderungen, die man dann herstellt, [...] sind das Standardveränderungen, die man durchführt? Weil ich kann mir vorstellen, für 500 Derivate kann man jetzt ja nicht bei allen, bei jedem einzelnen wirklich lange nachdenken, was man jetzt machen könnte?
> X3: Diese 500 Verbindungen haben dann ja auch oftmals, oder haben eigentlich in der Regel die gleiche *Core*-Struktur, [...] und dann sind dann nur an, sagen wir, zwei Stellen, Diversitätsstellen sagen wir immer, sind da unterschiedliche Reagenzien angetackert (lacht)!
> I: Okay, aber das ist relativ Standardprozedur, was man da dann macht?
> X3: Ja, ja, das ist ein Standardprozess, das macht die Großindustrie auch, wenn die ihre *libraries* herstellen, und das ist gang und gäbe. Und man weiß auch, welche Reagenzien man da nimmt, also wir haben so ein Set von 200, 300 Reagenzien, die man immer wieder nimmt (X3, 10.2.2012, P3).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die Herstellung von *libraries* erfordert also keine Forschung, die über die Entwicklung von Syntheseprotokollen für eine Vielzahl an abgeleiteten Substanzen hinausginge. Synthesewege zu entwerfen und zu optimieren, gilt nichtsdestotrotz als anspruchsvolle Forschungstätigkeit. Welch zentrale Rolle die explorative, durch suchendes Herumprobieren geprägte Frühphase bei der Synthese von *libraries* spielt, zeigt deren zeitliche Untergliederung:

> X3: [D]er Entwicklungsprozess, das ist der längste Prozess eigentlich […] bei der *library*-Synthese, und den will man möglichst verkürzen.
> I: Wie lange kann sowas dauern?
> X3: Also wir geben uns immer Zeit ein Vierteljahr, also das ist schon sehr, sehr begrenzt. Und dann brauchen Sie ja auch noch dann Zeit, um die entsprechenden Vorstufen für die Produktion auf den Tisch zu stellen, nochmal ein Monat, und zwei Monate in der Regel für die Produktion. Also eine *library* soll innerhalb eines halben Jahres abgeschlossen sein. […] Aber dann kommen, wie gesagt, andere Aufträge dazwischen, wo das dann unterbrochen wird, und wo man zum Beispiel jetzt im *Food*-Bereich diese anderen Aufträge erfüllt erstmal (ebd.).[71]

Auch in finanzieller Hinsicht fällt die Entwicklung besonders ins Gewicht. Viele „Bausteine für die *library*" (ebd.) kann man über spezialisierte Anbieter beziehen; daher ist das „Material […] nicht der Kostenfaktor […], sondern die Zeit, die man für die Entwicklung braucht, also die Personalkosten letztendlich" (ebd.). Um die Synthese von *libraries* zu beschleunigen, laufen oft mehrere Projekte gleichzeitig. Diese sind arbeitsteilig organisiert; Aufgaben werden verschiedenen Mitarbeitergruppen zugeordnet. Forschungstätigkeiten werden ausdrücklich von denjenigen der AssistentInnen abgegrenzt:

> I: Und wird da parallel an mehreren *libraries* gearbeitet oder meistens nur an einer?
> X3: Ja! Man hat in der Regel zwei TAs, wenn man nicht gerade produziert, da hat man drei TAs. […] [W]enn man voll im Prozess […] drin ist, arbeitet jede TA an einer *library*, so dass dann im Jahr pro Wissenschaftler vier *libraries* mindestens rauskommen, wenn er das ganze Jahr daran arbeitet (ebd.).

71 Derartige Aufträge betreffen z. B. die Synthese gefragter Einzelsubstanzen im großen Maßstab; hier ist das oben genannte Beispiel natürlicher Süßstoffe gemeint.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Passend zur Selbsteinschätzung als Wissenschaftler hob mein Gesprächspartner die Spielräume für kreatives Handeln hervor, welche die Konzeption von *libraries* bietet. Die Gestaltungsmöglichkeiten gehen so weit, dass erfahrene KollegInnen die hergestellten *libraries* sogar den jeweils verantwortlichen Chemikern zuordnen könnten:

> X3: Ich glaube, wenn da ein Außenstehender wie [Vorname Kollege X1] / wenn man ihm jetzt die *libraries* / alle, die wir bisher hergestellt haben, zeigen würde, dann würde er [...] sagen können: „Die *Library* ist von [Vorname X3], also das ist eine typische [Vorname X3]-*library*“. Also das ist schon ziemlich eine persönliche Vorliebe, und das ist gut, also, Diversität brauchen wir, suchen wir, und die kommt dann noch durch die persönliche Note dazu (ebd.).

In der Synthesechemie tätige WissenschaftlerInnen verfügen also über mehr Handlungsspielraum als ihre KollegInnen in der Naturstoffisolierung. Sie sind gezwungen, Grundstrukturen auszuwählen, die als Ausgangspunkt für *libraries* geeignet sind, und zu überlegen, wie diese synthetisch hergestellt und abgewandelt werden können. Jede *library* erfordert einen Arbeitsaufwand von mehreren Monaten, im Unterschied zur fließbandartigen Isolierung von Naturstoffen, bei der täglich mehrere Verbindungen anfallen. Größere Freiräume implizieren, dass mehr ausprobiert werden kann und muss. Nicht umsonst unterstrich mein Gesprächspartner, wie sehr es ihn reize, unkonventionelle Derivate zu entwerfen – auch solche, die normalerweise durch Kunden ausgefiltert werden:

> X3: [E]igentlich müsste man noch viel mehr ausprobieren, also, Dinge auch wirklich mal herstellen, die nicht unbedingt in diese Parameter-Schiene reinpassen, sondern einfach mal (...) Dinge machen, die attraktiv sind. Ein paar haben wir zum Beispiel, die von der Mol-Masse her über diese eigentliche 500er-Grenze hinausgehen […], mal sehen, wie die Kunden damit umgehen. Weil [den Kunden] muss ja auch klar sein: Okay, Mol-Masse ist zwar blöd, das würde sofort rausfallen, aber wenn wir sie von vornherein darauf hinweisen, dass zum Beispiel die Natur viele Makrozyklen bildet, also, Ringe, wo die Moleküle zusammen zum Ring zusammengebaut sind, und die dann auch wirklich entsprechende Wirkung haben / Ja, das ist immer die Frage, wie kommt das an? Und man müsste eigentlich mehr die Zeit haben [und] solche Dinge, die so ein bisschen aus dem Rahmen fallen, auch entsprechend einfach mal dem Kunden vorwerfen, nicht (ebd.)?

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die Parameter, welche Kunden zum Filtern von Substanzen heranziehen, schränken die Spielräume für das Design von *libraries* dennoch ein. Dies zeigte sich, als ich meinen Gesprächspartner Monate später fragte, was aus seinem Vorhaben geworden sei:

> X3: [V]or einem Monat haben wir unser neues Design von 15 neuen *Chemotypes* durchgeführt. Darunter ist ein von mir designter Makrozyklus. Diese Liste ist zunächst an eine Pharmafirma gegangen, mit der wir seit zwei Jahren intensiv zusammenarbeiten. Sie hat für die weitere Zusammenarbeit fünf *Chemotypes* aus der Liste ausgewählt, darunter war zunächst nicht mein Makrozyklus. Aber sie würden die Produkte davon schon gern nehmen, wenn wir entsprechende Reste für die Synthese verwenden würden und die Molmasse nicht größer als 500 ist (X3, 24.9.2012, P51).

Der Mitarbeiter hatte seine Gestaltungsmöglichkeiten ein Stück weit genutzt: Eine der neuen *libraries* bestand aus Derivaten eines Makrozyklus. Die *libraries* waren noch nicht über Machbarkeitsstudien hinausgekommen; ihre Produktion sollte in Absprache mit Kunden erfolgen. Gleichwohl stießen die Spielräume für synthesechemische Kreativität an ihre Grenzen – aufgrund physikochemischer Kriterien, die in der Industrie standardmäßig eingesetzt werden, um die Chancen von Wirkstoffen im Voraus abzuschätzen. Anbietern wie Kunden ist bewusst, dass interessante Substanzen durch dieses Raster fallen können. Doch fällt es schwer, sich völlig von Parametern loszusagen, die Orientierung im Chaos der unzähligen Verbindungen, die als Wirkstoffe infrage kommen, versprechen. Der Einfluss, den derartige Kriterien ausüben, lässt sich nicht ohne Weiteres ignorieren, selbst dann, wenn untypische Substanzklassen wie z. B. Makrozyklen gerade im Trend liegen (siehe Abschnitt 2.2). Bei der Gestaltung bzw. Auswahl von *libraries* gilt es für Anbieter wie für Kunden zwischen verschiedenen Vor- und Nachteilen abzuwägen. Eines der wichtigsten Kriterien ist die Molekülmasse. Substanzen mit Molmassen von über 500 Da werden in Organismen nämlich oft schlechter verarbeitet als kleinere, lassen aber ein größeres Maß an struktureller Diversität zu. Zudem bereitet es mehr Aufwand, sie synthetisch herzustellen und abzuwandeln. Die Fokussierung auf kleine Verbindungen schränkt folglich das Spektrum möglicher Strukturen und Aktivitäten zugunsten einer leichteren Bearbeitbarkeit ein. Wie das Fallbeispiel veranschaulicht, haben MitarbeiterInnen bei der Entwicklung synthetischer Derivate einerseits großen Spielraum für eigenständige Ideen und Tätigkeiten, die als tastendes Forschen beschrieben werden. Andererseits sind ihnen enge Grenzen gesetzt: Sie müssen den Er-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

wartungen der Kundschaft gerecht werden, sind davon abhängig, ob Verbindungen sich wie geplant synthetisieren und verändern lassen, und gezwungen, *libraries* rasch fertigzustellen, damit die Kosten nicht aus dem Ruder laufen.

Letztlich verfolgt das Unternehmen auch mit *libraries* das Ziel, neue Moleküle anzubieten und so Substanzbibliotheken zu diversifizieren. Kunden versprechen sich von derartigen Kollektionen abgeleiteter Verbindungen einen ähnlichen Nutzen wie von isolierten Reinsubstanzen. Allerdings können sie typische Schwierigkeiten der Arbeit mit Naturstoffen umgehen, indem sie *libraries* kaufen, die von deren Grundstrukturen abgeleitet sind. Die angebotenen Derivate sind nämlich an diverse für Arzneistoffe typische physikochemische Parameter angepasst, was ihre medizinalchemische Optimierung erleichtert. Insofern die Wirkstoffentdeckung darauf beruht, chemische Diversität zu erkunden und zu bearbeiten, stellen Derivate – Ressourcen, die paradigmatisch durch ihre schiere Vielzahl gekennzeichnet sind – dabei einen schnelleren Fortschritt in Aussicht als einzelne isolierte Naturstoffe. Im Rahmen des für die Arzneimittelforschung charakteristischen Wechselspiels zwischen Diversifizierung und Verengung tragen *libraries* somit dazu bei, einzelne Wirkstoffe zu identifizieren und weiterzuentwickeln.

3.1.4 Forschung und Entwicklung

Nach Abschluss meiner regelmäßigen Besuche vor Ort blieb ich über E-Mails und Telefongespräche in losem Kontakt mit dem Leiter des Forschungsbereichs. Ab und zu wandte ich mich mit Detailnachfragen an ihn, vor allem in Bezug auf technische oder chemische Angelegenheiten, die mir unklar geblieben waren. Bei solchen Gelegenheiten erkundigte ich mich stets nach Neuigkeiten, auch hinsichtlich der Substanzen aus den Pflanzen, die wir gemeinsam gesammelt hatten. Einmal erhielt ich folgende Antwort:

> X1: *Solidago* haben wir getrennt und die Verbindungen stehen jetzt im Katalog – sonst nichts. Strukturell interessanter fand ich ja ein paar der anderen Verbindungen, die wir aus dem Pfaffenhütchen und der anderen *Compositae* herausgeholt haben. Aber auch damit ist noch nichts passiert (X1, 22.9.2013, P543).

Wenn in diesem Fall „noch nichts passiert“ war, liegt die Frage nahe, was überhaupt aus Naturstoffen gemacht werden kann. Im vorherigen Ab-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schnitt wurde die Option erläutert, *libraries* synthetischer Derivate zu entwickeln. Hierbei greifen routinemäßige, standardisierte Syntheseverfahren, also Produktionsschritte, und Tätigkeiten, in deren Rahmen Syntheseprotokolle entworfen und erprobt werden, ineinander; ein Mitarbeiter beschrieb die Gestaltung neuer Synthesewege ausdrücklich als „Forschung und Entwicklung". Was jedoch auch bei der Entwicklung von *libraries* keine Rolle spielt, sind Bioaktivitäten. Die Wirkungen von Substanzen – und damit den Hauptgegenstand der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung – erkundet das Unternehmen nur in Einzelfällen.

Im Folgenden stelle ich daher das dritte große Geschäftsfeld neben Naturstoffisolierung und -verkauf sowie Synthese vor: die Erforschung und Entwicklung von Wirkstoffen, intern meist „Biologie" oder „Discovery" genannt. Die Bezeichnungen verweisen auf die Tätigkeiten, die im Vordergrund stehen: Es geht nicht mehr darum, Substanzen in Serie zu isolieren, zu analysieren, auszuwählen oder synthesechemisch zu variieren. Stattdessen werden Beziehungen zwischen der Struktur von Verbindungen und deren Wirkungen in langfristigen Projekten im Detail untersucht und Moleküle optimiert. Das Ziel ist, Wirkstoffe bis zu einem bestimmten Punkt weiterzuentwickeln und sie dann an Pharmafirmen auszulizenzieren oder zu verkaufen, idealerweise mit Beteiligung an deren späteren Einkünften. Hierbei handelt es sich nicht um ein Querschnittsfeld, sondern um einen separaten Geschäfts- und Tätigkeitsbereich: Mit Forschung und Entwicklung sind Schritte gemeint, die über die Naturstoffisolierung sowie das Design von *libraries* hinausgehen und in anderen Zusammenhängen nicht stattfinden. Für den Substanzverkauf gibt es in diesem Sinne *per definitionem* keine Forschung, sofern man von der Entwicklung und Optimierung von u. a. Trennungs- und Analysemethoden absieht.

Den Ausgangspunkt interner Forschungsprojekte bildet das *Screening* aller verfügbaren Verbindungen auf ihre Aktivitäten an bestimmten molekularen Targets. Getestet werden also isolierte Naturstoffe wie auch synthetisierte Derivate (vgl. X3, 10.2.2012 P3). Derartige *Screening*-Kampagnen gelten noch nicht als Forschung im engeren Sinne; sie erlauben lediglich, viele Substanzen auf einmal zu testen. Hierdurch sollen Verbindungen herausgefiltert werden, bei denen Aussichten bestehen, sie zu Wirkstoffen zu entwickeln. Nur einige wenige Forschungsvorhaben finden gleichzeitig statt. Sie sind damit seltener als Projekte zur Entwicklung neuer *libraries*:

> I: Und dass Ihr [...] Aktivitäten feststellt und verändern und modifizieren möchtet, das ist noch seltener?
> X1: Das ist noch seltener, ja. Also das sind dann normalerweise Mehrjahresprojekte pro Verbindung. [...]

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> I: Und so wenig, weil es dann eben auch so viel Arbeit ist oder so teuer ist oder so lange dauert, oder?
> X1: Naja, das ist halt eine Optimierung einer Substanz, die / wo eben auch Synthese und Biologie zusammenspielen muss, und da hat man dann eben ganz gezielte Vorstellungen, was man synthetisch machen will, und da ist der synthetische Aufwand normalerweise groß (X1, 2.2.2012 P39).

Geforscht wird teils eigenständig, teils in Kooperation mit Partnerunternehmen (vgl. ebd.). Kooperation kann dabei alles von Auftragsforschung über Aufgabenteilung bis hin zu gemeinsamer Finanzierung bedeuten. Abgesehen davon unterscheiden sich interne Forschungsvorhaben kaum von solchen, die in Kooperation mit externen Partnern durchgeführt werden: Arbeitsschritte und Ziele stimmen mehr oder weniger überein. Den Möglichkeiten, die Forschung an Wirkstoffen überhaupt anzugehen, sind bei selbst finanzierten Projekten indes engere Grenzen gesetzt.

Eine wichtige Voraussetzung kostspieliger eigenständiger Forschung ist ein behutsames Risikomanagement. Zu diesem Zweck wird bewusst auf ein Nebeneinander von Tätigkeitsbereichen mit unterschiedlichen Risiko-Ertrags-Profilen vertraut. Der Verkauf isolierter Reinsubstanzen erfordert überschaubare Ausgaben und führt zu relativ verlässlichen, obgleich moderaten Einkünften. Demgegenüber gehen Forschungsprojekte mit gesteigertem Arbeitsaufwand und größeren Misserfolgsrisiken einher, können aber zu hohen Gewinnmargen führen. Bei der Bearbeitung von Wirkstoffkandidaten ist es daher nötig, sorgsam abzuwägen, bei welchem Entwicklungsstand versucht wird, das jeweilige Produkt eines Forschungsprojekts weiterzuverkaufen oder auszulizenzieren. Je weiter dieses fortgeschritten ist, desto größere Erträge lassen sich erzielen – umso fataler wäre freilich ein Scheitern, denn mit jedem Bearbeitungsschritt wachsen Kosten und Zeitaufwand. Vermutlich kann sich das Unternehmen nicht zuletzt aufgrund seines umsichtigen Risikomanagements seit einiger Zeit in einer schnelllebigen Branche auf dem Markt behaupten. Als Kontrastfolie dienen andere kleine Biotechnologiefirmen, die alles auf eine Karte setzen, d. h. auf einzelne Wirkstoffe, die in der Hoffnung auf eine Zulassung als Arzneimittel möglichst weit entwickelt werden, einschließlich der nötigen klinischen Studien – was impliziert, dass im Fall eines Scheiterns in der klinischen Phase das Fortbestehen als Unternehmen auf dem Spiel stehen kann. Um dies zu veranschaulichen: Nach dem Misserfolg einer klinischen Studie berichtete ein Onlineportal im Jahr 2012 unter der Überschrift „Agennix: Teurer Fehlschlag“ über die bedrohliche Lage einer – mittler-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

weile als AG liquidierten – Firma, die sich auf Gedeih und Verderb dem Geschick eines Wirkstoffs ausgeliefert hatte:[72]

> Viele Biotech-Unternehmen konzentrieren sich bei der Arzneiforschung auf einen einzigen Wirkstoff. Kommt es dann in der klinischen Entwicklung zu einem Fehlschlag, sind die Folgen dramatisch. Bei der Agennix AG aus Martinsried ist jetzt genau das passiert. Die Entwicklung eines Krebsmedikaments scheiterte in der späten klinischen Entwicklung. Jetzt werden mehr als die Hälfte der Mitarbeiter gehen müssen und Unternehmensstandorte geschlossen.[73]

Das Unternehmen treibt eigene Forschungsprojekte nicht bis zu klinischen Studien voran. Neben Tests der oftmals bereits synthetisch modifizierten Naturstoffe auf ihre Bioaktivität umfassen die angebotenen Leistungen die Optimierung von Wirkstoffkandidaten hinsichtlich einiger metabolischer und toxikologischer Eigenschaften (vgl. X1, 25.10.2015, P566). Optimierung bedeutet u. a., dass versucht wird, Substanzen unter Beibehaltung ihrer Grundstrukturen und erwünschten Wirkungen besser an die Erwartungen von Kunden anzupassen, z. B. im Hinblick auf die erwähnten ADME-Parameter:

> X3: [W]enn die Substanzen was können, da sagt man sich: Okay, man schaut sich diese *Core*-Struktur an […] und sagt sich: Das kuckt man sich ab! Und entwickelt dann von Design her ähnliche Dinge, die aber, sage ich mal, von den Parametern, die sie dann letztendlich für *Drugs* haben müssen, ja, viel besser wären (X3, 10.2.2012, P3).

Darüber hinaus wird versucht, die Wirksamkeit von Substanzen zu verbessern. Dies gilt z. B. dann als gelungen, wenn Verbindungen in geringerer Konzentration wirken oder ihre Aktivitäten selektiver sind, wenn sie also nur an Zielrezeptoren Wirkungen auslösen, nicht an anderen. Ist dieser Entwicklungsstand erreicht, verfüge man, so ein Medizinalchemiker, über

---

72 Ich kann nicht darauf eingehen, inwiefern börsennotierte Firmen in Bezug auf den Umgang mit Erwartungen und Risiken anderen Bedingungen unterliegen als Firmen, die wie das Unternehmen – eine GmbH – nicht permanent den Hoffnungen und Ängsten ihrer Investoren ausgesetzt und darauf angewiesen sind, diese zu antizipieren und zu lenken. Das Unternehmen entwirft unweigerlich Zukunftsszenarien; hinsichtlich der Erwartungen, die im Geschäft mit forschungsintensiven Produkten wirkmächtig werden, unterscheidet es sich gleichwohl von Aktiengesellschaften, die in derselben Branche tätig sind.

73 Siehe http://www.biotechnologie.de/BIO/Navigation/DE/Aktuelles/wirtschaft,did=153888.html (15.4.2015).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

eine „Leitstruktur“, für die es sich lohne, ein Patent anzumelden (vgl. X2, 21.3.2012, P233). Welche Anforderungen erfüllt sein müssen, damit eine Substanz als Leitstruktur gilt, steht nicht eindeutig fest, wie mein Gesprächspartner zu bedenken gab: „‚Leitstruktur‘ ist ein dehnbarer Begriff, in der Akademie wird das oft schon beim ersten Zucken verwendet“ – schon dann, wenn sich in einer Testreihe erste Aktivitäten zeigen (ebd.). Um das Interesse von Kunden aus der Industrie wecken zu können, muss eine Leitstruktur in der Regel aber bereits *in vivo*, d. h. im Tierversuch getestet worden sein; neben ihrer Wirksamkeit sollten Sicherheit und Potenz ebenfalls erwiesen sein (vgl. ebd.).

Wie wird in Forschungsprojekten vorgegangen, nachdem im *Screening* Treffer identifiziert und einige davon ausgewählt wurden? Der erste Schritt besteht darin, zahlreiche leicht variierte Moleküle mit derselben Grundstruktur herzustellen. Ob es sich bei dem *Hit* um einen Naturstoff oder ein Derivat aus einer synthetisierten *library* handelt, ist irrelevant; lediglich der Grad der Ableitung unterscheidet sich. Im Fall einer isolierten Verbindung handelt es sich um eine erste Derivatisierung, in deren Rahmen Molekülfragmente entfernt und hinzugefügt werden. Wenn die Substanz, an der Interesse besteht, einer *library* angehörte, werden Ableitungen einer Ableitung produziert, wie mir ein Synthesechemiker erläuterte:

> I: [S]agen wir, aus einer Reinsubstanz gewinnt man dann die ursprünglichen mehr oder weniger 500 Derivate, und wenn dann eins dieser 500 ein vielversprechender Hit ist, dann stellt man davon wieder eine Reihe von Abwandlungen her?
> X3: Genau! Also es gibt so bestimmte Stellen dann im Molekül, oftmals sehr dankbar, wo man viele Veränderungen machen kann. Und manchmal ist es dann schon schwierig, in so bestimmten Molekülen auch dann abzuändern, zu variieren, weil es dann die Chemie nicht hergibt, aber in der Regel gibt es immer genug Stellen (X3, 10.2.2012, P3).

Zunächst erinnert dies an einen vergleichsweise schlichten, mehrmals wiederholten Multiplikationsprozess – gelingt durch die Derivatisierung eine Verbesserung, werden erneut einige Hundert Varianten abgeleitet. Als Leitmotiv dient folgende Aussage: Es ist „natürlich [umso besser,] je mehr Sachen man hat und getestet werden“ (X3, 10.2.2012, P5). Zu Beginn stehen Standardprozesse zur Herstellung von Derivaten im Vordergrund, doch kommen mehr Reagenzien als bisher zum Einsatz: „[W]enn man dann wirklich einen *Hit* findet daraus, […] der erste Schritt ist, es gibt ja noch mehr Reagenzien, man nimmt dann mehrere Reagenzien, um erst-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mal zu zeigen: Ja, mit dem geht's noch besser" (X3, 10.2.2012, P3). Die abgeleiteten Verbindungen werden erneut getestet, um zu überprüfen, ob sich darunter welche befinden, die günstigere Eigenschaften aufweisen, also z. B. wirksamer oder selektiver sind oder besser absorbiert werden. Nach und nach wird von routinemäßigen Derivatisierungen zu einer gezielten Bearbeitung übergegangen:

> X3: Und dann fängt man erst an, so bestimmte Stellen zu variieren, also das heißt, ganz einfach gesagt, man schneidet zum Beispiel so ein kleines Fragment raus aus dem Molekül, oder nimmt nur ein Atom weg, nicht? Und dadurch erhält das Molekül total andere Eigenschaften (ebd.).

Vor allem geht es darum, wie sich Wirkungen ändern, wenn Strukturen modifiziert werden, und welche molekularen Mechanismen hierfür verantwortlich sind. Das Ziel ist, „da Struktur-Aktivitätsbeziehungen entsprechend durch Abwandlungen fest[zu]stellen" (X3, 10.2.2012, P5). Mein Gesprächspartner beschrieb diesen Vorgang wie folgt:

> X3: [D]a werden dann viele, viele Derivate gemacht nochmal von dem *Hit*, also der wird dann abgewandelt. […] Man steigert dadurch die Aktivität und so. Das ist also ein sehr, sehr schönes und angenehmes Wechselspiel: Sie stellen eine Verbindung her, die wird getestet, man macht ganze Reihen von Verbindungen, und die Tests zeigen dann also, welche / wenn man jetzt diese Chemikalien in diesen [molekularen] Rest [einbaut], [oder] in diesen Rest, dass da wirklich ein Anstieg der Aktivität ist oder nicht (X3, 10.2.2012, P3).

Läuft alles wie erwünscht, kristallisiert sich im Laufe der Zeit ein einzelner Wirkstoffkandidat heraus, der bearbeitet wird, bis ein Entwicklungsstand erreicht ist, der einen Verkauf oder eine Auslizenzierung aussichtsreich erscheinen lässt. Der synthesechemische Aufwand wächst während der Optimierung; die erforderlichen Abwandlungen betreffen zunehmend minimale Details im molekularen Aufbau von Wirkstoffen und beschränken sich nicht mehr auf routinemäßige Veränderungen. Zudem sind Testresultate in fortgeschrittenen Phasen oft schwer zu interpretieren, da subtile Differenzen in Aktivitätsmustern oder hinsichtlich physikochemischer Eigenschaften im Vordergrund stehen.

Abstrakter gesehen basieren Forschungsprojekte auf einer charakteristischen Abfolge von Auffächerungs- und Reduktionsprozessen: Wiederholt geht es darum, Diversität zu gewinnen bzw. zu generieren, zahlreiche Varianten zu screenen und sich für einige davon zu entscheiden. Von dieser

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Auswahl ausgehend werden erneut Derivate abgeleitet, getestet und selektiert, in der Hoffnung, auf diese Weise dem anvisierten Ziel näherzukommen. Doch gelingt es trotz aller Bemühungen nicht immer, Treffer aus einer ersten *Screening*-Kampagne zu verbessern. *Ein* mögliches Ergebnis medizinalchemischer Optimierung kann sein, dass ein Naturstoff in der Form, wie er ursprünglich isoliert wurde, die beste aller getesteten Verbindungen ist. Dies steht einem Verkauf nicht zwangsläufig im Wege, schließlich enthalten zahlreiche Arzneimittel unmodifizierte Naturstoffe. Ferner bieten Testresultate auch in diesem Fall Einblick in Wirkmechanismen, indem sie zeigen, welche Abwandlungen *keine* Verbesserungen darstellen. Unabhängig vom Endergebnis der Bearbeitung lautet das einzige allgemeingültige Fernziel, an den Erlösen von Kunden beteiligt zu sein, falls es diesen gelingt, Medikamente zu vermarkten, die auf Leitstrukturen des Unternehmens zurückgehen.

Die Strategie, neben dem Substanzverkauf und dem Dienstleistungsgeschäft gelegentlich so riskante wie potenziell lukrative Forschungsprojekte anzugehen und die erforderlichen Investitionen aus den laufenden Einnahmen zu bestreiten, verfolgt das Unternehmen erst seit wenigen Jahren. Der Forschungsbereich ist noch „relativ klein und das ist am Wachsen“, wie ein Mitarbeiter betonte (ebd.). Bisher ist nicht abzusehen, ob sich diese Vorgehensweise langfristig auszahlt. Als ich zu Beginn eines Gesprächs – einige Monate, nachdem ich zuletzt in dem Unternehmen gewesen war – die Frage stellte, wie das Geschäft gerade laufe, erhielt ich so die folgende trockene Antwort: „Ja, wie es halt in den letzten zehn, ja bald 20 Jahren hier schon immer ist: Es geht eben so ein bisschen auf und ab“ (X1, 11.1.2013, P43). Aufschlussreich war die Begründung für diese Einschätzung:

> X1: Wir haben jetzt halt, naja, zwei, drei Substanzen […], wo wir halt bestimmte Ergebnisse dazu haben, Aktivitäten dazu haben, die jetzt so weit bearbeitet sind, wie wir das machen wollen. Und da haben wir jetzt halt gezielte Bemühungen unternommen, die jetzt wirklich zu verkaufen und da halt Kapital draus zu schlagen, was wir jetzt in die Forschung da reingesteckt haben. Da wird sich in den nächsten 12 Monaten schon zeigen, ob das / wie tragfähig das ganze Konzept ist, dass wir eben mit unserem Dienstleistungsgeschäft auch eigene Forschung finanzieren wollen daraus dann.
> I: Ist halt ein bisschen riskanter, nehme ich an? Ihr steckt mehr rein und könnt mehr raus bekommen /

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Ja, genau. Wir stecken deutlich mehr rein, aber hoffen eben auch, deutlich mehr rauszukriegen. Und das ist eben die Frage, ob das, was wir reinstecken können, ob das reicht!
> I: Ach so, ob das reicht, signifikant mehr zu bekommen als für reine Rohmaterialien?
> X1: Ja, genau, ja. Also es wird schon signifikant mehr sein, aber ob wir eben die doch Hunderttausende, die wir da über die Monate schon reinstecken, ob wir die dann eben auch rauskriegen und ob sich das dann schließlich rentiert (ebd.).

In späteren Interviews fielen ähnliche Aussagen, an der Gesamtkonstellation hat sich wenig geändert: Es dauert lange, bis man von einem erfolgreichen Abschluss von Forschungsprojekten sprechen kann – nicht nur, weil die Optimierung von Wirkstoffen Zeit in Anspruch nimmt, sondern auch, weil Verhandlungen mit Kunden langwierig sind. Wenn eine Beteiligung an künftigen Erlösen der Kunden vereinbart wird, ist noch mehr Geduld erforderlich; etwaige Zahlungen fallen dann erst später an. Ob sich die eigenständige Forschung lohnt, ist folglich nur mit Verzögerung erkennbar. Bislang scheint der Geschäftsbereich zumindest gut genug zu laufen, dass damit keine Verluste angehäuft werden. Bezüglich einiger Wirkstoffkandidaten wurden seit Längerem Gespräche mit Interessenten geführt, wobei die Verhandlungen unterschiedlich weit waren; einige standen offenbar kurz vor dem Abschluss, wie mir versichert wurde (vgl. X1, 14.3.2016, P568).

Große Hoffnungen setzte das Unternehmen insbesondere auf eine weit „fortgeschrittene Leitstruktur“, an der es alle Rechte hielt (X1, 13.1.2014, P553). Der Wirkstoff war bereits einige Jahre lang optimiert geworden; sogar *In-vivo*-Studien hatten schon stattgefunden. Ein fester Kandidat für klinische Studien durch künftige Kunden war die Leitstruktur aber nicht, weshalb nicht abzusehen war, ob sich die Ausgaben für dieses Forschungsprojekt letztlich bezahlt machen würden. Ein im *Discovery*-Bereich tätiger Medizinalchemiker unterstrich daher die Notwendigkeit, zwischen Dienstleistungsgeschäft und Forschung abzuwägen. Man könne es sich nicht leisten, allzu viele isolierte Verbindungen vorübergehend aus dem Verkauf herauszuhalten, um diese selbst zu untersuchen. „Wir brauchen das Geld“, das der Substanzverkauf erwirtschafte, betonte er, da sich nur über diese Einkünfte interne Projekte finanzieren ließen (X2, 21.3.2012, P226). Insgesamt habe das Unternehmen für die eigenständige Forschung bisher mehr ausgegeben als es eingenommen habe. Zugleich werde dadurch Expertise in der Medizinalchemie und der Wirkstoffentwicklung aufgebaut – eine „Investition in die Zukunft“ (ebd.). Die damit verbundene Zukunftsorien-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tierung ist spekulativer als in Geschäftsbereichen, die für kontinuierliche Einnahmen sorgen; der Zeithorizont ist zwangsläufig vage und langfristig. Hinzu kommt, dass in der Forschung eine enorme Frustrationstoleranz gefragt ist. Ein gewisses Auf und Ab bleibe unvermeidbar, wie mein Gesprächspartner unter Bezug auf das Wetter erläuterte: An diesem Tag seien seine Experimente so enttäuschend verlaufen, wie es das Wetter an diesem grauen, kühlen Tag mit Nieselregen war (vgl. ebd.).

Im Normalfall stehen auch die Naturstoffe, die eigenständig weiterentwickelt werden, im Online-Katalog. Um Wirkstoffe zu erforschen, ist es – im Gegensatz zur obigen Aussage eines Mitarbeiters – nicht nötig, Verbindungen zurückzuhalten. *Welche* Substanzen bearbeitet werden, wird jedoch geheim gehalten und erst in weit fortgeschrittenen Verhandlungen offengelegt (siehe Abschnitt 4.2). Derivate, die zur Optimierung von Wirkstoffen hergestellt werden, stehen Kunden zunächst auch nicht zur Verfügung. Die einzigen isolierten Substanzen, die aus dem Verkauf herausgehalten werden, sind strukturell einzigartige Verbindungen, intern ‚Nuggets‘ genannt (siehe Abschnitt 3.1.1). Mit nur einigen Hundert gibt es allerdings zu wenige dieser Raritäten, um ausschließlich auf dieser Grundlage *Screening*-Kampagnen durchzuführen. Die Nuggets sind eher ein „Trumpf in der Hinterhand“ (X1, 11.6.2015, P565), wenn für Projekte neue Molekülstrukturen gefragt sind. Insbesondere sind sie aber für die Außendarstellung der Diversität von Sammlungen hilfreich; dementsprechend dienen sie „eher als Marketingtool als als Startpunkt für eigene Forschung“ (X1, 30.5.2015, P564). Da fast alle Verbindungen, die das Unternehmen beforscht, zugleich ohne weitere Restriktionen verkauft werden, tritt es unweigerlich in einen Wettbewerb mit Kunden: Andere Firmen können die angebotenen Naturstoffe ebenso erforschen. Falls ein Kunde aus einer Verbindung, die das Unternehmen selbst bearbeitet, schneller einen Wirkstoff entwickelt, hat es das Nachsehen. Eigene Forschungsprojekte basieren nicht auf exklusivem Zugang zu Substanzen:

> X1: Wir nutzen für eigenständige Forschungsprojekte nicht nur die Verbindungen, die wir nicht verkaufen, sondern alle Verbindungen von uns. Wir stellen uns damit dem Wettbewerb mit unseren Kunden und nutzen normalerweise keinen „Vorsprung“ mit Substanzen, die wir anderen nicht zur Verfügung stellen. Genau wie [bei] unsere[n] Kunden muss die Innovation durch das *Screening*-System kommen und nicht durch die Substanzen (ebd.).

Vertrauen auf eigene Stärken, also auf Kompetenzen darin, aussichtsreiche Naturstoffe zu identifizieren und zu optimieren, ist somit unverzichtbar.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Doch gilt es, äußerst behutsam zu kommunizieren, dass die zum Verkauf stehenden Substanzen überhaupt auf eigene Initiative getestet werden. Es darf keinesfalls der – *de facto* unzutreffende – Verdacht aufkommen, dass nur diejenigen Verbindungen angeboten werden, die im internen *Screening* durchfallen. Wäre dies der Fall, „würden wir ja nur die Nieten verkaufen", wie mein Gesprächspartner unterstrich (X1, 11.6.2015, P565). Da das Unternehmen nur auf wenige Wirkungen testet, wären es zwar nicht in jeglicher Hinsicht Nieten; in anderen Testverfahren könnten vermeintliche Nieten durchaus Aktivitäten zeigen. Dennoch könnte bei Kunden der unvorteilhafte Eindruck entstehen, dass sie nur die Wahl unter den weniger attraktiven Verbindungen haben, die für interne Projekte nicht interessant genug waren. Aus diesem Grund erwähnen viele Substanzanbieter kaum, dass sie selbst Testreihen durchführen (vgl. ebd.). Die Außendarstellung der eigenen Forschung stellt einen kommunikativen Drahtseilakt dar: Einerseits müssen die Fähigkeiten bei der Wirkstoffentdeckung und -optimierung kommuniziert werden. Andererseits sollte nicht im Vordergrund stehen, dass dieselben Substanzen, die Kunden angeboten werden, auch verwendet werden, um ebendiese Fähigkeiten zu entwickeln und unter Beweis zu stellen.

So, wie das Unternehmen nicht alle Karten auf einmal auf den Tisch legt und die Strukturen, die es bearbeitet, Geschäftspartnern nicht früher als nötig bekannt gibt, gilt dies auch in umgekehrter Richtung: Sind Wirkstoffe im Auftrag anderer Firmen zu optimieren, verfügt das Unternehmen oft nur über partielle Kenntnisse zu deren Aktivitäten. Auftraggeber teilen meist nicht mit, auf welche therapeutischen Ziele sie hinarbeiten; zunächst fordern sie lediglich, wie ein Mitarbeiter aus der Syntheseabteilung berichtete: „Macht uns erstmal daraus schöne, neue Verbindungen" (X3, 10.2.2012, P5)! Wofür diese Substanzen verwendet werden sollen, behalten Auftraggeber für sich. Ähnlich verhält es sich, wenn größere Nachbestellungen eingehen; dies kann bedeuten, dass unter den gelieferten Naturstoffen oder Derivaten ein Treffer war: „Also, das ist immer ein Zeichen, dass mit der Substanz irgendwas Positives gefunden wurde, aber wir wussten bisher nie / also die haben uns natürlich nie gesagt, worauf sie arbeiten, wofür das gut ist, und so weiter" (X3, 10.2.2012, P3). Will man mehr, als Aufträge auszuführen, deren Ziele so nebulös bleiben wie ihre Endresultate und die häufig keine Beteiligung an künftigen Erlösen vorsehen, bleibt nur, Wirkstoffe in Eigenregie zu identifizieren und zu optimieren:

> X3: [M]an kann aus diesem Dilemma nur rauskommen, indem man dann praktisch diese Tests selber macht. Und das hat sich langsam gut entwickelt. […] Und das ist das, was wir eigentlich immer wollen. […]

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Und, wie gesagt, die [Substanzen], die zur [internen] Weiterentwicklung gehen, [das] ist eben *discovery*, wo wir dem Kunden erstmal gar nix geben (ebd.).

Eigene Projekte sind so kostspielig wie arbeitsintensiv; daher werden sie in geringer Anzahl und nach sorgfältiger Überlegung in Angriff genommen. Allerdings haben sie den Vorzug, dass das Unternehmen zunächst alle Rechte selbst hält und die Kontrolle über die weitere Nutzung von Materialien und Daten hat. Es muss sich nicht mehr oder weniger fremdgesteuert mit partiellen Informationen zu Substanzen zufriedengeben und kann eigenmächtig entscheiden, wie weit es Wirkstoffe entwickelt.

Die Bandbreite der Tätigkeiten, die als Forschung bezeichnet werden, reicht also von Auftragsarbeiten über Kooperationsvorhaben bis zu eigenen Projekten. Bislang optimieren viele Kunden ihre Substanzen selbst, so ein leitender Mitarbeiter, doch „würden wir das gern machen“ (X1, 16.1.2015, P563). Erfolgreiche Schritte bei der medizinalchemischen Bearbeitung eines Wirkstoffkandidaten entsprechen schließlich solchen auf der Wertschöpfungskette: Je weiter eine Verbindung entwickelt worden ist, desto teurer kann sie angeboten werden. Gemessen an der Gesamtzeit, die der Weg von einem *Hit* im *Screening* zu einem neuen Arzneimittel in Anspruch nimmt, befinden sich freilich *alle* Forschungsprojekte des Unternehmens in der Frühphase. Bevor klinische Studien möglich sind, werden Leitstrukturen weiter optimiert und *in vitro* sowie in Tierversuchen ausführlich untersucht. Wie hoch die Chancen sind, ein Produkt auf den Markt zu bringen, lässt sich bei frühen präklinischen Wirkstoffkandidaten kaum abschätzen. Aus Sicht von Kunden ist dies gleichbedeutend mit größerer Ungewissheit und unkalkulierbaren Risiken. Folglich verhandelt das Unternehmen mit Interessenten nicht nur über Preise und die Beteiligung an Einkünften, sondern auch darüber, ob es bereit ist, selbst weiter zu forschen. In einer E-Mail erläuterte dies der Leiter des Forschungsbereichs wie folgt:

> X1: Die Forderung, auf eigene Kosten weiter zu machen, kommt übrigens von jedem Interessenten, da wir mit unserem Angebot noch in einer frühen Phase der Entwicklung sind. Dadurch ist es für den Kunden zwar relativ billig zu haben (einige Mios [Millionen]), aber das Risiko ist natürlich auch größer als bei schon fortgeschritteneren Entwicklungskandidaten (X1, 16.3.2016, P569).

Welcher Geschäftspartner welche Aufgaben und damit auch Risiken übernimmt, spiegelt sich im Erlös wider, der erzielt werden kann; alle Beteiligten streben dabei möglichst hohe Einnahmen an, wollen aber übermäßige

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Risiken vermeiden. Weitere Entwicklungsschritte zu übernehmen, bietet Aussichten auf höhere Einkünfte; zugleich wachsen die damit einhergehenden Risiken. Die Konsequenzen eines Misserfolgs werden schwerwiegender, je später man scheitert, je mehr man also bereits investiert hat. Daher gilt es abzuwägen, welche Schritte noch auf eigene Kosten durchgeführt werden und welche nicht. Für das Unternehmen heißt dies: Bevor ein angebotener Wirkstoffkandidat an Menschen getestet werden kann, laufen, so mein Gesprächspartner „noch weitere Optimierungen, die erforderlich sind, die wir eventuell auch im Auftrag von unserem Kunden dann machen können" (X1, 11.1.2013, P43). Über die medizinalchemische Optimierung hinauszugehen, betrachtete er jedoch als zu kostspielig und riskant: „Aber das ist eben das, was wir uns jetzt nicht weiter leisten wollen, diese Entwicklung von der sogenannten Leitstruktur zum klinischen Kandidaten" (ebd.). Ein Medizinalchemiker des Unternehmens bezeichnete den Endpunkt interner Forschungsprojekte treffend als „präklinische Anentwicklung" (X2, 21.3.2012, P223).

Angesichts dieser Risiken und Chancen sind für die Entscheidung, *welche* Forschungsprojekte verfolgt werden, diverse Kriterien ausschlaggebend. Neben der Bioaktivität von Verbindungen spielt die Konkurrenzsituation für Indikationen eine Rolle, mitunter auch die Zugänglichkeit von Rohmaterialien. Im Folgenden geht es insbesondere um die Frage, wie und auf welche Wirkungen getestet wird. Denn was bisher ohne weitere Präzisierung als „Bioaktivität" bezeichnet wurde, gibt es in dieser Allgemeinheit nicht. Stets handelt es sich um *spezifische* Aktivitäten, die Substanzen in einem *Assay* zeigen können – getestet werden Wirkungen an konkreten Targets. Die Bioaktivität einer Verbindung ist nur so weit bekannt, wie sie bisher untersucht worden ist; das Wissen hierzu bleibt partiell und vorläufig: Mehr Tests sind immer möglich, andere Tests ebenso. Erschöpfend untersucht sind, wenn überhaupt, nur Wirkstoffe, die seit Jahrzehnten in vielen Bibliotheken großer Firmen vertreten sind; und selbst in diesem Fall können neue Testverfahren für altbekannte Indikationen bzw. Wirkstoffe zu Überraschungen führen.[74] Hinzu kommt, dass Testergebnisse typischerweise als Geschäftsgeheimnisse behandelt werden; stellt eine Firma bestimmte Aktivitäten fest, ist dies der Konkurrenz oftmals nicht bekannt. Wissen über Bioaktivitäten kann auch in dem Sinne partiell sein, dass Ergebnisse von Testreihen nur intern zugänglich sind und gerade

74 Einen Überblick hierzu bietet ein Artikel mit dem Titel „Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs" (vgl. Oprea und Mestres 2012).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nicht – z. B. über von Veröffentlichungen oder Datenbanken – öffentlich in Zirkulation gebracht werden.

Das Unternehmen führt nur selten *Screening*-Kampagnen durch. Die ermittelten Erkenntnisse bleiben auch aus diesem Grund partiell; eine erschöpfende Untersuchung der eigenen Sammlung liegt in weiter Ferne. Die Entscheidung, für welche Indikationen man wie testet, ist vor diesem Hintergrund umso wichtiger. Ein Medizinalchemiker bezog sich im Gespräch über die eigenen Forschungsschwerpunkte zunächst auf die allgemeine Konkurrenzsituation in der Pharmaindustrie, die er als „hartes Geschäft“ (X2, 21.3.2012, P225) beschrieb: Die großen Konzerne seien bemüht, die Preise zu drücken, direkt als Käufer von Wirkstoffen wie auch indirekt durch den Versuch, sich gegenseitig zu unterbieten. Da kleine Firmen über Mengen und Preise nicht mit *Big Pharma* konkurrieren könnten, bleibe nur, auf „spezialisiertere Sachen“ zu setzen, die „mehr Manpower“ erforderten. Damit meinte er die verwendeten Tests wie auch die Indikationen: Beim *Screening* kämen meist andere *Assays* als in großen Firmen zum Einsatz, oftmals proprietäre Tests, die von spezialisierten Anbietern erworben werden; für einfachere *Assays* würden oft Drittfirmen beauftragt. Getestet werde vor allem auf wenig beforschte Indikationen. Darunter seien einige *orphan diseases*, also besonders seltene Krankheiten, sowie *neglected diseases*, also Krankheiten, die häufig und gravierend sein können, meist aber wenig profitträchtig sind, z. B. in Drittweltländern verbreitete Infektionskrankheiten (vgl. ebd.). In einer Übersichtsarbeit in der Fachzeitschrift *The Lancet Global Health* finden sich Zahlen, welche die Vernachlässigung mancher Krankheiten in der Arzneimittelforschung eindrücklich veranschaulichen:

> Of the 850 new therapeutic products registered in 2000–11, 37 (4 %) were indicated for neglected diseases [...]. Only four new chemical entities were approved for neglected diseases (three for malaria, one for diarrhoeal disease), accounting for 1 % of the 336 new chemical entities approved during the study period. Of 148445 clinical trials registered in Dec 31, 2011, only 2016 (1 %) were for neglected diseases (Pedrique u. a. 2013: 371).

Aus Sicht großer Pharmafirmen ist die strategische Entscheidung, fast ausschließlich zu kommerziell attraktiven Krankheitsbildern zu forschen, indes so folgerichtig wie unvermeidbar (siehe Abschnitt 2.2).

Für interne Forschungsprojekte impliziert dies zweierlei: Einerseits ist es unumgänglich, sich vor dem *Screening* zu vergewissern, welches Marktpotenzial Indikationen haben; Wirkstoffe müssen nicht nur bioaktiv sein, sie

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

müssen verkauft werden. Andererseits eröffnen sich Nischen, die *Big Pharma* freilässt, da sie nicht ausreichend profitträchtig erscheinen – sei es, weil die Marktlücke zu klein ist, sei es, weil die Patientenpopulation zu arm ist. Wenn in der Forschung durch Nischenanbieter weniger profitträchtige, kleinere Indikationen im Vordergrund stehen, liegt dies somit nicht unbedingt an edlen Motiven, die das Wohl von PatientInnen gegenüber der eigenen Rendite privilegieren. Mindestens ebenso bedeutsam ist die Absicht, sich von den Schwerpunkten großer Firmen abzugrenzen und dieser direkten Konkurrenz aus dem Weg zu gehen. Zudem sind die Ausgaben für die Schritte, auf die sich das Unternehmen in der eigenständigen Forschung beschränkt, niedriger als die von Konkurrenten, die Medikamente selbst auf den Markt zu bringen versuchen und hierfür klinische Studien durchführen. Indem das Unternehmen bezüglich des anvisierten Endpunkts der Entwicklung weniger Risiken eingeht, ist es in der Lage, in anderer Hinsicht größere Risiken auf sich zu nehmen und z. B. Naturstoffe mit komplexer Molekülstruktur zu bearbeiten oder auf Nischenindikationen zu fokussieren. Die Lücke, welche zwischen der ergebnisoffenen Bereitstellung isolierter Naturstoffe im Substanzverkauf und der engen Fokussierung auf wenige hoch profitable Marktsegmente in der Forschung durch *Big Pharma* klafft, bietet Handlungsspielräume für eigenständige Projekte.

Wie viele kleine Firmen kann es sich das Unternehmen nur leisten, wenige Wirkstoffe auf einmal zu bearbeiten. Daher gibt es im Normalfall keinen Grund, aus Portfoliogründen regelmäßig einzelne Vorhaben zu stoppen. Ein Nebeneffekt hiervon ist, dass die Geschäftsführung, wenn mein Eindruck nicht täuschte, mit den Zielen und Ergebnissen aller Projekte vertraut ist und diese eng mit den Zuständigen abstimmt. Der Umfang der Forschungstätigkeiten bleibt beinahe wortwörtlich überschaubar. Teils geht dies auf banale Umstände zurück: Personal aller Hierarchiestufen und Aufgabenbereiche begegnet sich in dem vierstöckigen Gebäude im Arbeitsalltag häufig – auf dem Gang, im Treppenhaus oder in Laboratorien, Aufenthaltsräumen und Büros, die meist Platz für zwei bis drei Personen bieten. Es gibt also ausreichend Gelegenheiten, um sich über den Fortschritt einzelner Projekte auszutauschen. Zudem ist der Geschäftsführer, ein promovierter Chemiker, wohl auch wegen seines wissenschaftlichen Hintergrunds gut über die meisten Projekte informiert. Diesen Eindruck hatte ich bereits nach einem meiner ersten Besuche vor Ort (Feldnotizen zu Gespräch mit X1 und X8, 15.8.2011, P194); meine frühe Einschätzung fand anschließend Bestätigung durch veröffentlichte Interviews sowie Artikel in Fachzeitschriften, in denen er sich zu inhaltlichen und strategischen Detailfragen interner Entwicklungsvorhaben äußerte. Daraus folgt keines-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

wegs, dass alle MitarbeiterInnen gleiche Mitspracherechte hätten oder überhaupt im selben Maße Interesse für Zusammenhänge über ihre eher routinemäßigen Aufgaben hinaus zeigten. Die Sicht einzelner ForscherInnen auf Fortschritte wie auch Hindernisse in ihren Vorhaben kann seitens der Geschäftsführung indes genauer berücksichtigt werden, als es in großen Konzernen möglich ist. Insofern sind die firmeninternen Hierarchien auf eine für spezialisierte Nischenfirmen nicht untypische Weise flacher. Bisweilen zeigt sich dies in Gesprächen mit Kunden – Verzögerungen aufgrund von Bedenken höherer Managementebenen gebe es fast nur auf Seiten der Verhandlungspartner, wie der Leiter der Forschungsabteilung versicherte:

> X1: [D]a sind wir uns eigentlich immer einig, das funktioniert! […] [M]an kriegt das schon manchmal mit, dass die Gegenseite, die praktisch inhaltlich an dem Projekt interessiert ist, dass die sich schon drüber ärgert, wie lange das dauert, bis so ein Vertrag dann unter Dach und Fach ist. Und das liegt meistens an deren Abteilung, weniger an uns (X1, 11.1.2013, P43).

Angesichts der aus der Abgrenzung von *Big Pharma* resultierenden Nischenstellung ist es folgerichtig, dass für die eigene Forschung schwierige und seltene Targets im Vordergrund stehen, darunter vor allem solche, bei denen synthetische Wirkstoffe, die nicht von Naturstoffen abgeleitet sind, bislang nicht zum Erfolg geführt haben (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Die Auswahl von Targets beruht auf der Erfahrung einzelner MitarbeiterInnen und einer kontinuierlichen Auswertung der Fachliteratur:

> X1: [W]ir haben […] zwei Biologen, die da eine gewisse Erfahrung haben, die da interessante Targets im Auge haben, naja, vor allem auf Literaturbasis. Schwerpunkt sind da halt bei uns die Indikationen *Cancer* und, na, etwas noch Diabetes (X1, 2.2.2012, P39).

Die genannten Indikationen sind nicht *per se* selten – dies trifft weder auf Diabetes noch auf Krebs zu. Doch gibt es unter Sammelbegriffen wie Krebs viele weniger häufige Tumorerkrankungen, auch solche, für die kaum therapeutische Optionen verfügbar sind:

> [S]ome therapeutic areas are very neglected and provide opportunities to smaller companies. Oncology is a fragmented area where Big Pharma works on general pathway-based drugs that may work in many cancers, for example, Iressa (gefitinib) from Astra-Zeneca, an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor for solid tumors, or in large cancer forms such as prostate or breast, whereas Biotech works

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

on smaller more rare cancers preferably and uses biologicals most often (Bartfai und Lees 2006: 235).

Was die Autoren mit Blick auf Biotechnologiefirmen festhalten, gilt für sämtliche Anbieter, die auf Nischenindikationen fokussieren. Diese erlauben, sich innerhalb weiter Indikationen, für die die Konkurrenz schärfer wäre, auf – um einen oben zitierten Ausdruck zu bemühen – „spezialisiertere Sachen" zu konzentrieren. Das schließt die ergänzende Behandlung möglicher Krankheitsfolgen ein. Ein Beispiel hierfür bietet ein Projekt, an dem der erwähnte Medizinalchemiker forschte: Die Absicht war, einen Wirkstoff für eine Salbe zu optimieren, die gegen eine Sekundärmetastasierung bei Melanomen eingesetzt werden sollte. Darin sah er nicht nur ein Zusatztherapeutikum von großer medizinischer Relevanz, sondern auch eine Gelegenheit für ein Nischenprodukt (vgl. X2, 21.3.2012, P225). Sein Selbstbild in dieser Rolle war aufschlussreich: In der Bezeichnung der Medizinalchemie als „Königsdisziplin der Biochemie" schienen sich Hoffnungen auf therapeutische Durchbrüche und solche auf kommerziellen Erfolg zu überlagern (X2, 21.3.2012, P226).

Dementsprechend erfordert die Auswahl von Targets auch Marktstudien, um geeignete Nischen ausmachen zu können. Ähnlich verhält es sich, wenn die Entscheidung ansteht, welche Wirkstoffe optimiert werden: Neben den Aktivitäten, die Verbindungen beim *Screening* zeigten, gilt es die Patentlandschaft zu beachten. Man müsse sichergehen, dass in einer bestimmten Substanzklasse „nicht schon alles zupatentiert ist" (X2, 21.3.2012, P224). Sind bereits viele ähnliche Molekülstrukturen patentiert, habe man nur eingeschränkte Möglichkeiten, selbst ein Patent auf eine weitere Leitstruktur in derselben Substanzklasse anzumelden, und es bleibe wenig Raum für Patente auf Abwandlungen, die im Laufe der weiteren Entwicklung hergestellt werden. Für Kunden ist dies tendenziell unattraktiv; die Ausrichtung eigenständiger Projekte wird daher auch durch Patente seitens Dritter geprägt. Die Arzneimittelforschung ist, wie oben angesprochen, ein „hartes Geschäft": Eine scharfe Konkurrenz prägt alle Phasen eigenständiger *Discovery*-Projekte, von der Auswahl geeigneter Indikationen bis zu Verkaufsverhandlungen.

Es überrascht daher nicht, dass die nötigen Ausgaben ein entscheidender Faktor für den Umfang und die Ausrichtung von Forschungsprojekten sind. Schon die Tests sind relativ kostspielig; ein einzelner Testpunkt auf den gebräuchlichen 12-er bis 96-er Mikrotiter-Platten kostet je nach verwendetem *Assay* zwischen 0,50€ und 50€ (vgl. ebd.). Mehr zu testen kostet also mehr. Dies gilt für die Anzahl der untersuchten Verbindungen wie auch für die eingesetzten Tests. Hinzu kommt, dass beim *Screening* Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

stanz verbraucht wird. Ein erster Durchgang erfordert lediglich einige µg pro Testpunkt, bei weiteren Testreihen wächst der Bedarf aber rasant an. Es wird zwar versucht, besonders wertvolle oder rare Naturstoffe nicht komplett aufzubrauchen; ganz ohne Verbrauch ist aber kein *Screening* möglich (vgl. ebd.). Da der Substanzverkauf für einen Großteil der laufenden Einnahmen sorgt, ist klar, dass die teils schwer ersetzbaren Naturstoffe nicht uneingeschränkt für *Screening*-Kampagnen zur Verfügung stehen; auch deshalb kann die Anzahl der Testreihen nicht beliebig gesteigert werden. Der Hauptgrund hierfür ist freilich, dass Forschungsprojekte schlicht und einfach teuer sind. Dies liegt neben den Kosten für Tests und Substanzen in erster Linie daran, dass es lange dauert, Wirkstoffe zu optimieren – der Arbeitsaufwand sei dermaßen groß, dass die eigene Forschung von MitarbeiterInnen manchmal als „Geldverbrennen“ bezeichnet werde (ebd.). Tests finden folglich nur in einem Umfang statt, der langfristig vertretbar scheint; denn Aktivitäten festzustellen und anschließend nicht weiterzuverfolgen, wäre erst recht Zeitverschwendung, so ein leitender Mitarbeiter (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Wenn schon, müsse man richtig forschen – zeigen Verbindungen interessante Wirkungen, gelte es, diese sicher zu identifizieren und Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu ermitteln, damit es sich lohne, ein Patent anzumelden (vgl. ebd.).

Welcher Umfang an Testreihen machbar ist, hängt ferner davon ab, wie groß die Bibliothek einer Firma ist. Pharmakonzerne, deren Sammlungen mehrere Millionen verschiedener Substanzen enthalten, haben andere Möglichkeiten und Ansprüche als ein kleiner Naturstoffanbieter. Was jeweils als Hochdurchsatz gilt, ist stark kontextabhängig:

> X1: Naja, was man unter *High-Throughput* versteht, ist halt immer ein Unterschied, je nachdem, in welchem Umfeld man lebt. Also, Pharmafirmen finden halt *High-Throughput-Screening* wirklich *High-Throughput*, wenn sie auch innerhalb von einer Woche eine halbe Million Substanzen testen können. Und wenn wir selber bei uns *Screening* machen, dann nennen wir das manchmal auch schon *High-Throughput* oder *Medium-Throughput-Screening*, wenn wir dann, naja, in einem Vierteljahr 5000 Substanzen bearbeitet kriegen (lacht)! […] Wir machen es halt, äh, naja, sehr reduziert. Also wenn wir *Assays* machen, dann sind 10000 Substanzen im Vierteljahr zu testen / ist dann schon viel (X1, 2.2.2012, P39).

Unabhängig davon, in welchem Umfang gescreent wird, können zwei verschiedene Arten von Testverfahren zum Einsatz kommen – biochemische

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder zelluläre *Assays*. Ein Mitarbeiter erläuterte mir den Unterschied per E-Mail folgendermaßen:

> X1: Für zelluläre Assays setzt man Zellkulturen (also kultivierte, lebende Zellen, i.a. unsterbliche Krebszellen) ein, für biochemische Assays z.B. isolierte Enzyme, die eine ganz bestimmte biochemische Reaktion katalysieren. Zellen sind einem ganzen lebenden Organismus viel näher, da dort viele Reaktionen parallel ablaufen, die sich gegenseitig beeinflussen (X1, 14.3.2016, P568).

Die beiden Methoden bieten unterschiedliche Einblicke: „Biochemische Assays geben häufig eindeutigere Ergebnisse und zeigen, wo und wie man eine Verbindung weiter optimieren muss" (ebd.), da sie Erkenntnisse zu den für Aktivitäten verantwortlichen Wirkmechanismen liefern können. Daher setzte man „[e]ine Zeit lang […] ausschließlich auf biochemische Assays für das Primärscreening" (X1, 16.3.2016, P569). Tests in ganzen Zellen haben andere Vorzüge:

> X1: Celluläre Assays haben aber z.B. den Vorteil, dass man auch Verbindungen findet, die über bisher nicht bekannte Wirkungsmechanismen wirken. Daher geht heute der Trend mehr zu cellulären bzw. phänomenologischen Assays, also Assays, mit denen man ein Phänomen beobachtet. Das Phänomen kann das Absterben einer Krebszelle sein, aber auch die Beobachtung, dass die Nematode *C. elegans* doppelt so lange lebt, wenn sie eine bestimmte Substanz ins Futter bekommt (ebd.).

Letztlich ergänzen sich biochemische und zelluläre *Assays*. Oft werden beide Verfahren nacheinander durchgeführt, je nach Fragestellung und Vorkenntnissen in einer bestimmten Reihenfolge. Tests in ganzen Zellen werden vorgezogen, wenn zunächst eine allgemein definierte Aktivität im Vordergrund steht und die Wirkungsweise unbekannt oder vorerst irrelevant ist, wie im folgenden hypothetischen Szenario:

> X1: Ich suche eine Substanz, die Krebszellen abtötet – wie sie das macht, ist erst einmal egal. In dem Fall macht man zuerst einen zellulären Assay und schaut sich im zweiten Schritt die Substanzen, die die Krebszellen abtöten, mit mehreren biochemischen Assays an, um herauszufinden, wie sie das machen (X1, 14.3.2016, P568).

Biochemische Verfahren kommen dann zuerst zum Einsatz, wenn der Mechanismus, der beeinflusst werden soll, bereits feststeht, wenn also z. B. die krankheitsrelevante Wirkung eines Enzyms bekannt ist: „Verbindung A

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

wird mit einem Enzym X zu Produkt B umgesetzt. Produkt B ist schlecht für den Körper. Also suche ich eine Verbindung Z, die die Reaktion von A zu B unterbindet, indem sie das Enzym X hemmt. B wird nicht dann mehr produziert – alles prima“ (ebd.). In diesem Fall ist es allerdings unumgänglich, die im biochemischen *Assay* identifizierten Substanzen anschließend in lebenden Zellen zu testen. Schließlich laufen dort simultan diverse Stoffwechselvorgänge ab, die interferieren können:

> X1: Schritt 2 – der celluläre Assay: In meiner Zelle läuft neben vielen anderen Reaktionen auch die Umsetzung von A mit Enzym X zu B ab. Ich gebe jetzt den im biochemischen Assay gefundenen Inhibitor Z dazu, der dafür sorgen soll, dass die Reaktion von A zu B unterbunden wird. Fall 1: Es klappt und B wird nicht mehr gebildet – alles prima. Fall 2: B wird noch gebildet! Wie kann das sein? Eine Möglichkeit ist, dass die Substanz Z, die ich zu dem Zellkulturmedium gegeben habe, nicht in die Zelle aufgenommen wird und daher nicht das Enzym X blockieren kann und dementsprechend nicht wirkt (ebd.).

Für die Interpretation der Ergebnisse zellulärer Tests sind wiederum biochemische *Assays* nötig. Andernfalls könnte man nicht herausfinden, „ob die fehlende Wirkung an der mangelnden Aufnahme von Z in die Zellen liegt, oder daran, dass Z das Enzym gar nicht blockieren und damit die Reaktion von A zu B nicht unterbinden kann“ (ebd.). Diese beiden Optionen unterscheiden zu können, ist für die folgenden Schritte entscheidend. Besteht großes Interesse an einer Substanz, die genau Enzym X blockiert, wäre es in diesem Fall z. B. naheliegend, den im biochemischen *Assay* aktiven Inhibitor Z mit dem Ziel einer verbesserten Absorption zu optimieren, und ihn dann erneut in einem zellulären *Assay* zu testen. Eine weitere Möglichkeit wäre, mithilfe eines anderen zellulären Testverfahrens zu überprüfen, ob die mangelnde „Aufnahme von Z in die Zellen“ auf Eigenschaften des Wirkstoffs zurückzuführen ist oder auf einen ungeeigneten Test. Beide Vorgehensweisen sind jedoch nur sinnvoll, wenn die Wirkung der Substanz auf das Enzym sicher ermittelt worden ist.

Doch unabhängig davon, wie Wirkstoffe getestet werden und wie kompetent eine Forschungsgruppe ist: Gesucht wird die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen. Früher oder später zu scheitern ist für jede Leitstruktur das wahrscheinlichste Endergebnis, auch für diejenigen, die das Unternehmen für besonders vielversprechend hält. Zu scheitern kann Verschiedenes bedeuten: Die Bearbeitung eines Wirkstoffs kann im vorklinischen Stadium aufgrund unbefriedigender Testergebnisse abgebrochen werden, im Rahmen interner Projekte wie auch im Zuge der Entwicklung durch nachgela-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gerte Firmen. Die Resultate der klinischen Studien, die Kunden durchführen, um die Unschädlichkeit und Wirksamkeit ihrer Medikamente zu belegen, können negativ oder zumindest nicht überzeugend genug sein, um weitere Ausgaben zu rechtfertigen (für Zahlen hierzu siehe Abschnitt 2.5). Zudem werden Projekte mitunter aus geschäftlichen Gründen eingestellt, z. B. dann, wenn sich Forschungsschwerpunkte verschieben oder Ressourcen zugunsten anderer Wirkstoffe umgeschichtet werden. Die Entwicklung eines Großteils aller Wirkstoffe wird dabei bereits in der *präklinischen* Phase eingestellt. Da klinische Studien sehr teuer sind, bemühen sich Pharmafirmen, das Risiko, in der klinischen Phase zu scheitern, soweit wie möglich zu minimieren. Für den Alltag der Arzneimittelforschung bedeutet dies zweierlei: Zum einen wird mit großem synthesechemischem Aufwand versucht, Substanzen in gewünschter Weise zu modifizieren. Zum anderen wird permanent ausgesiebt; dies gilt für die verschiedenen Wirkstoffe, die in einem Projekt bearbeiten werden, wie auch für die Forschungsvorhaben, über deren Fortführung regelmäßig zu entscheiden ist. In der präklinischen Phase werden daher Unmengen an Derivaten hergestellt, wieder und wieder überprüft sowie, wenn die Resultate bis dahin vielversprechend sind, an Tieren getestet. Erst dann, wenn diese Schritte erfolgreich abgeschlossen sind, wird überlegt, einen Wirkstoff zu Versuchszwecken Menschen zu verabreichen. Insofern gehören *alle* klinischen Kandidaten – einschließlich derjenigen in Phase 1-Studien, deren Entwicklung mit einer Wahrscheinlichkeit von durchschnittlich ca. 90 % vor ihrer Zulassung scheitert – zu den Substanzen, die in den vorherigen Schritten am meisten Erfolg versprachen, während unzählige andere schon lange auf der Strecke geblieben sind. Bedenkt man, dass die Wirkstoffe, die das Unternehmen anbietet, im Normalfall durch Kunden weiter optimiert und keineswegs allesamt klinisch getestet werden, bekommt man eine Vorstellung davon, wie niedrig und unabsehbar die Chancen sind, dass einer davon letztlich zugelassen wird.

Wenn das Unternehmen eine optimierte Leitstruktur für einen festen Sockelbetrag verkauft und Meilensteinzahlungen für das Erreichen von Zwischenzielen sowie eine Beteiligung an etwaigen Erlösen aushandelt, die Entwicklung durch den Kunden aber nach einer klinischen Studie vorerst eingestellt wird – handelt es sich dann um einen Erfolg, einen Teilerfolg oder ein Scheitern? In finanzieller Hinsicht wäre es ein Teilerfolg. Für den Verkauf wäre ein Festbetrag beglichen worden und Meilensteinzahlungen würden ebenfalls fällig; ein prozentualer Anteil an den Einkünften fiele aber nicht an: Es gäbe schlichtweg nichts aufzuteilen. Die lukrativste Form von Gewinn bliebe also aus, doch hätte das Unternehmen wenig-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

stens etwas eingenommen, im Gegensatz zum Kunden. Ob ein derartiges Szenario als Forschungsresultat betrachtet als Erfolg einzuschätzen wäre, lässt sich nicht pauschal bejahen oder verneinen. Nachgewiesene Aktivitäten eines Wirkstoffs in *Assays* und Tierversuchen legen nahe, dass Schritte in eine vielversprechende Richtung gelungen sind; gemessen am vorab anvisierten Endziel wäre das Vorhaben jedoch gescheitert. Da die meisten Entwicklungspfade nicht geradlinig verlaufen, ist dennoch nie ausgeschlossen, dass sich vermeintlich gescheiterte Wirkstoffe eines Tages als Erfolg erweisen können. Wird ein Projekt beendet, werden die bearbeiteten Wirkstoffe schließlich nicht entsorgt, sondern in Bibliotheken aufgenommen und können – wie die entsprechenden Forschungsergebnisse – später zu anderen Zwecken von Nutzen sein, direkt oder indirekt. Vor dem Hintergrund wandelbarer Zielsetzungen lassen sich Erfolg und Misserfolg nur vorläufig unterscheiden.

Eines sollte man freilich nicht übersehen: Die meisten, aber *nicht alle* Entwicklungsvorhaben scheitern. Ein kleiner Prozentsatz an Wirkstoffen wird letztlich zugelassen und kommt auf den Markt; andernfalls käme der gesamte Prozess irgendwann zum Stillstand und die Pharmaindustrie wäre nicht dermaßen profitabel. Das Unternehmen beabsichtigt, mit eigenen Forschungsprojekten zu einem Markterfolg von Kunden beizutragen und an deren Erlösen beteiligt zu sein. Dies impliziert eine spekulative Zukunftsorientierung, deren Bedeutung für Wertschöpfungsstrategien und -prozesse ich in Kapitel 4 betrachte.

3.1.5 Diversifizierung: Pharma, *Food* und Kosmetik

Neben den unvermeidbaren Wechselfällen forschungsbasierter Wertschöpfung führt auch die Nischenposition des Unternehmens zu Risiken und Unwägbarkeiten. Spezialisierung ist ein Grund für Abhängigkeitsverhältnisse: Abhängigkeit von Kunden und davon, wie beliebt der beharrlich verfolgte Ansatz gerade bei diesen ist. Um die damit einhergehenden Risiken auszugleichen, bleibt nur, diese über Geschäftsfelder und Sektoren zu streuen. Die Anforderungen, die in verschiedenen Produktkategorien gestellt werden, weichen indes teils deutlich voneinander ab. Vor allem hinsichtlich der Frage, welcherlei Eigenschaften von Substanzen erwünscht sind und wie diese nachzuweisen sind, unterscheiden sich z. B. Arzneistoffe stark von Verbindungen, die in Nahrungsergänzungsmitteln Verwendung finden, wie in Abschnitt 2.5 erläutert wurde.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die Diversifizierungsstrategie steht quer zu den bislang vorgestellten Geschäftsfeldern: Sie betrifft sämtliche Tätigkeitsbereiche, vom Substanzverkauf bis zur Forschung und Entwicklung. Innerhalb der Naturstoffchemie ist das Unternehmen somit offen für Trends; dies gilt in Bezug auf mögliche Kunden und Kooperationspartner wie auch hinsichtlich neuer Produkte. Es gibt keine Einschränkung auf bestimmte Industriesektoren; vielmehr bietet das Unternehmen seine Kompetenzen und Substanzen in allen Branchen an, in denen Nachfrage nach Naturstoffen bzw. Derivaten besteht (vgl. X1 11.1.2013, P43). Einerseits resultiert eine Diversifizierung des Angebots schlicht und einfach aus der Bemühung, die Wünsche von Kunden zu erfüllen, unabhängig von der Branche. Andererseits handelt es sich um eine bewusste Strategie, die auf Veränderungen der Nachfrage der Kundschaft Bezug nimmt und auf Marktanalysen basiert. Derzeit stellt z. B. der Gebrauch – gemäß der EU-Aromenverordnung – natürlicher Aromastoffe in der Nahrungsmittelindustrie eine neue Tendenz in der Nutzung von Naturstoffen jenseits des Arzneimittelsektors dar, auf die das Unternehmen zu reagieren versucht, indem es eigene Produkte anbietet und nach Partnern für Projekte sucht.

Dass Naturstoffe diverse Nutzungsmöglichkeiten eröffnen, spiegelt sich in der heterogenen Zusammensetzung der Kundschaft in Bezug auf Herkunft, Größe und Industriesektoren wider:

> X1: [D]as ist ganz gemischt! Also es sind kleine Firmen, es sind große Firmen, es ist Europa, USA, Japan, in gewissem Sinne auch China kommt jetzt. Es gibt natürlich regionale Schwerpunkte, also mit englischen Firmen machen wir interessanterweise praktisch gar nichts und mit deutschen, belgischen, Schweizer Firmen deutlich mehr. Mit japanischen auch deutlich mehr, USA ist mal viel, mal wenig, das schwankt immer so. Und es ist neben Pharma auch der Bereich *Food*, also wo es um Geschmacksmodulation zum Teil geht, das machen wir eben auch mit amerikanischen Firmen und deutschen Firmen. Kosmetik haben wir eine Zeit lang ziemlich viel gemacht, das war dann wieder sehr wenig, das ist wieder im Kommen (ebd.).[75]

---

75 Ferner gibt es auch Nachfrage aus der Agrarchemie. Das obige Zitat geht wie folgt weiter – um knapp die mögliche Nutzung von Naturstoffen z. B. als Pestizide anzureißen: „Und der vierte Bereich ist eben der Bereich Agrochemikalien, da geht's möglicherweise jetzt langsam los. Also da ist sehr wenig passiert in den letzten Jahren, weil die doch sehr viel auf synthetische Substanzen setzen oder gesetzt haben, und der Anspruch, da was Richtung Naturstoffe oder Richtung natürlich zu haben, bisher nicht so da war, aber vor dem Hintergrund Rückstands-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Derzeit liegt insbesondere der *Food*-Bereich im Trend. Dies zeigt sich an der zunehmenden Nachfrage unter Firmen aus der Lebensmittelindustrie wie auch an Kooperationsprojekten, die darauf abzielen, Naturstoffe als Aromen oder für Nahrungsergänzungsmittel zu nutzen. Für das Unternehmen war diese Tendenz einige Jahre zuvor kaum abzusehen, wie zwei langjährige MitarbeiterInnen betonten:

> X1: Das ist im Kommen jetzt, auf jeden Fall, klar!
> X9: Und das gab es vor zehn Jahren auch nicht so!
> X1: Ne! Da schwimmen wir natürlich auch mit (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Um in diesem Trend mitzuschwimmen, muss das Unternehmen neue Kunden und Partner gewinnen, vor allem außerhalb der etablierten Tätigkeitsschwerpunkte im Pharmasektor:

> I: Das sind natürlich nicht die harten Pharmakonzerne, die das machen […]?
> X1: Genau! Deshalb machen wir eben das jetzt vermehrt logischerweise, das haben wir vor zehn Jahren überhaupt noch nicht gemacht. Da haben wir Pharmaforschung gemacht, mal kucken, wie es in zehn Jahren aussieht (lacht) (ebd.)!

Das Unternehmen erzielt weiterhin etwa 70 % seines Umsatzes mit dem Verkauf von Reinsubstanzen und Derivaten an Kunden aus der Pharmabranche sowie der Forschung an Leitstrukturen für Arzneimittel; dieser Hintergrund prägt es weiterhin stark.[76] Auch deshalb beschäftige ich mich in dieser Arbeit größtenteils mit der Nutzung von Naturstoffen in der

---

problematik und Ökotoxikologie passiert da möglicherweise auch was Richtung Naturstoffe. Also die haben so bisher so zum Teil ganz, sage ich mal, hässliche Chemie drin gehabt, mit sehr stabilen Verbindungen, chlorierte Verbindungen, ich meine, DDT und sowas, […] Verbindungen, die chemisch sehr, sehr stabil sind und eben zu vielen Rückständen führen, und das ist bei Naturstoffen halt nicht so. Also wenn man da naturstoffähnliche Substanzen macht, die werden natürlich viel schneller abgebaut, was einerseits positiv ist, aber andererseits natürlich in dem Agrobereich auch nicht überall gewünscht ist. Und da muss man mal sehen, ob sich da was tut! [...] Also da haben wir auch keine Projekte bisher gehabt, bei allen anderen [Bereichen] haben wir wirklich auch größere Projekte gehabt. Es gibt ein paar Agrofirmen, die haben Substanzen von uns gekauft, das kriegen wir natürlich mit, aber so richtig was Größeres ist da bisher nicht passiert, aber vielleicht ergibt sich da in nächster Zeit was“ (X1, 11.1.2013, P43).

76 Diesen Anteil nannte der Geschäftsführer in einem Interview in einem Magazin zur Pharma- und Biotechnologiebranche (vgl. X8, 2014, P561).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

pharmazeutischen Wirkstoffforschung, zumal es sich dabei um das forschungsintensivste Geschäftsfeld handelt, anhand dessen sich lange, fein verzweigte Wertschöpfungsketten am besten veranschaulichen lassen. Die meisten Pharmafirmen haben indes keinerlei Interesse daran, Lebensmittelzusatzstoffe auf den Markt zu bringen. Anbietern von Naturstoffen bietet dies eine Chance: Denn während es für Medikamente irrelevant ist, ob ein Wirkstoff ursprünglich aus Biomaterialien isoliert wurde oder nicht, spielt die Herkunft der Inhaltsstoffe von Nahrungsmitteln für Verbraucher – und damit für Firmen – sehr wohl eine Rolle. Die Präferenzen vieler Endkunden sind klar: Natürliche Inhaltsstoffe werden bevorzugt. Daher lassen sie sich meist besser vermarkten, unabhängig davon, ob sie nachweisbare gesundheitliche Vorzüge aufweisen. Das Unternehmen sieht darin neue Absatzmärkte für Naturstoffe.

Worauf Kooperationsprojekte im *Food*-Bereich abzielen, zeigt ein aktuelles Fallbeispiel, in dem es darum geht, natürliche Aromastoffe zu entwickeln. Derartige Substanzen verstärken z. B. den salzigen oder süßen Geschmack von Lebensmitteln und erlauben so, deren Zucker- bzw. Salzgehalt ohne geschmackliche Einbußen zu senken. Andere Aromen können den Bittergeschmack von Nahrungsmitteln blockieren. Einzelne dieser Geschmacksmodifikatoren stehen kurz vor der Markteinführung durch Partnerfirmen, z. B. ein salzig schmeckender Naturstoff. Das Projekt, das ich vorstellen möchte, schätzt das Unternehmen als sehr bedeutsam ein, vor allem deshalb, weil es langfristig ausgerichtet und groß ist. Dies hob mein Gesprächspartner explizit hervor, als ich ihm aus anderweitigem Anlass schrieb und wie immer fragte, wie es denn geschäftlich laufe:

> X1: Ansonsten läuft bei uns alles ganz prima. Wir rechnen in den nächsten Tagen mit der Unterschrift unter ein großes mehrjähriges Projekt, das wir zusammen mit [einem größeren Biotechnologieunternehmen, mit dem seit Kurzem eine intensivierte Zusammenarbeit bestand; Anm. K.A.] und einigen Unternehmen der Nahrungsmittelindustrie machen wollen (X1, 22.6.2016, P571).

Zunächst verfügte ich über keine weiteren Informationen zu Inhalten und Zielen des Projekts. Wenig später las ich jedoch in Newsletters und Magazinen aus der Branche Pressemitteilungen und Berichte, in denen die Rede von einer strategischen Partnerschaft des Unternehmens mit weiteren Firmen war; die Kurzdarstellungen in diesen Quellen entsprachen relativ genau den obigen Aussagen. Ich gehe folglich davon aus, dass sie sich auf dasselbe Kooperationsprojekt beziehen. Die beteiligten Firmen wollen Süßstoffe entwickeln, die als natürlich deklariert werden können und ge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

statten, Nahrungsmittel und Getränke mit reduziertem Zucker- und Kaloriengehalt auf den Markt zu bringen. Die gemeinsame Pressemitteilung beschreibt die Rollen der Partner wie folgt (vgl. 29.8.2016, P572): Das Unternehmen bietet Zugang zu seiner Naturstoffbibliothek, vor allem zu Verbindungen aus essbaren Pflanzen, und bringt seine Erfahrung bei deren Bearbeitung ein. Die von meinem Gesprächspartner erwähnte Biotechnologiefirma ist dafür zuständig, die Substanzen an kultivierten humanen Geschmackszellen zu testen, während der dritte Kooperationspartner, ein großer Anbieter pflanzlicher Lebensmittelinhaltsstoffe, anschließend die weitere Entwicklung und die Produktion für Konsumgüterhersteller übernehmen soll. In der Pressemitteilung wird – kaum überraschend – unterstrichen, dass sich die Stärken der Firmen ergänzen und in ihrer Kombination einzigartig sind. Gegenüber der euphorischen Rhetorik, die derartige Pressemitteilungen kennzeichnet, ist gewiss Skepsis angebracht; es trifft aber zu, dass die Kompetenzen der Firmen gut zueinander passen und teils Alleinstellungsmerkmale bilden. So sind viele der Naturstoffe des Unternehmens anderweitig nicht verfügbar und die *Screening*-Verfahren des Partners aus der Biotechnologie sind proprietär, wie in der Pressemitteilung hervorgehoben wird, also durch geistige Eigentumsrechte geschützt. Konkurrenten sind ähnliche Verfahren auch deshalb nicht ohne Weiteres zugänglich, weil erst geeignete Zelllinien, die in *Assays* Reaktionen auf geschmackliche Reize zeigen, entwickelt und kultiviert werden mussten. Wie viel Arbeitszeit und Expertise dies erforderte, betont der Geschäftsführer der Biotechnologiefirma nicht ohne Stolz über das Resultat in einem Interview (vgl. X8, 2014, P561).

Die angekündigte Vermarktungsstrategie setzt voraus, dass es einen großen Bedarf nach Süßstoffen gibt, die ähnlich wie Zucker schmecken, aber keine Kalorien enthalten. Um dies zu bekräftigen, beruft sich die Pressemitteilung auf Studien, die ein robustes globales Wachstum des Markts für Zuckerersatzstoffe prognostizieren. Bislang ist allerdings nur 1 % der verkauften Süßstoffe natürlicher Herkunft; sofern es ebenfalls im Trend liegt, zunehmend auf natürliche Inhaltsstoffe zu setzen, bietet dieser Markt den Partnerfirmen enorme Chancen.[77] Ein Bericht in einem Branchenmagazin verweist dementsprechend auf Hinweise „aus dem Umfeld der Unterneh-

77 Die am weitesten verbreitete kalorienfreie natürliche Süßstoffalternative ist Stevia, genauer gesagt: aus der Pflanze *Stevia rebaudiana* gewonnene Steviolglycoside, insbesondere Steviosid. Das Beispiel Stevia zeigt, dass nicht nur die – im Vergleich zu Saccharose gemessene – Süßkraft von Substanzen relevant ist, sondern auch weitere geschmackliche Komponenten. Stevia hat z. B. je nach Zusam-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

men", dass Gespräche mit „namhaften" Lebensmittelfirmen bereits weit fortgeschritten seien (Artikel vom 29.8.2016, P576). Diese Einschätzung mag ein wenig voreilig sein, denn bisher gibt es, soweit mir bekannt ist, kein Produkt, über dessen Verkauf überhaupt verhandelt werden könnte. Dass Nahrungsmittelherstellern, vor allem großen Getränkeproduzenten, Interesse nachgesagt wird, scheint aber plausibel. In dem Bericht wird dies auf den Druck zurückgeführt, unter dem die Lebensmittelindustrie steht, nicht zuletzt aufgrund der Diskussionen über gesetzliche Vorgaben zur Senkung des Zuckergehalts oder über erhöhte Steuersätze auf besonders zuckerhaltige Produkte. Angesichts dessen war es keine Überraschung, einige Wochen später zu lesen, dass Verträge mit Herstellern von „Frühstückscerealien" und „Snacks" geschlossen werden konnten (Pressemitteilung vom 16.11.2016, P573). Eine weitere Pressemitteilung berichtete wenig später über die Beteiligung eines – namentlich nicht genannten – global tätigen US-amerikanischen Getränkeherstellers an dem Konsortium. Im Gegenzug für u. a. Vorab-, Meilenstein- und Lizenzzahlungen wurde dem Getränkekonzern in mehreren Produktkategorien frühzeitig Zugang zu in Entwicklung befindlichen Süßstoffen gewährt; im Bereich nicht-alkoholischer Getränke sogar exklusiver Zugang (vgl. Pressemitteilung vom 12.7.2017, P574). In beiden Fällen bleibt freilich unklar, welche Fortschritte bisher bei der Entwicklung konkreter Substanzen gelungen waren.

Doch abgesehen von der teils veränderten Nachfrage seitens der Kundschaft und der Offenheit für Kooperationsprojekte in diversen Branchen: Aus welchen Gründen streut das Unternehmen Risiken gerade dadurch, dass es seine Chancen verstärkt jenseits des Pharmabereichs sucht? An den durchgeführten Prozessen kann es nicht liegen. Die Isolierung von Naturstoffen folgt stets denselben Schritten, unabhängig davon, ob Substanzen anschließend in der pharmazeutischen oder der Lebensmittelindustrie genutzt werden. Die Kriterien, aufgrund derer Biomaterialien für die jeweiligen Geschäftsfelder ausgewählt werden, unterscheiden sich zum Teil; dies schlägt sich aber nicht in grundlegend abweichenden Prozessen nieder, nachdem die Rohmaterialien geliefert worden sind. Zwar werden für Projekte im Lebensmittelsektor gelegentlich Fraktionen getestet, was im Pharmabereich nur vereinzelt für spezialisierte Anbieter pflanzlicher Arzneimittel geschieht; im *Food*-Sektor können nämlich auch Extrakte als aktiv gelten (vgl. X2, 21.3.2012, P223). Tests von Extrakten oder Fraktionen im-

---

mensetzung der Steviolglycoside einen etwas bitteren Nachgeschmack. Die Projektpartner hoffen daher, Naturstoffe zu entdecken, deren geschmackliches Profil Stevia überlegen ist.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

plizieren, dass nicht immer klar ist, welche Verbindungen für Aktivitäten verantwortlich sind (vgl. X1, 11.1.2013, P43) – eine partielle Abkehr von der Fokussierung auf Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur. Allerdings bleibt dies eine Ausnahme und weitgehend auf den *Food*-Bereich beschränkt. Denn bei der Suche nach Inhaltsstoffen für Nahrungsmittel werden im Normalfall ebenfalls Einzelverbindungen gescreent, nicht Fraktionen oder Extrakte. Dies gilt selbst dann, wenn Kunden aus Kosten- oder Marketinggründen einen Extrakt bestellen, der eine Substanz in einer bestimmten Konzentration enthält, oder die Entwicklung entsprechender Extraktionsverfahren beauftragen (vgl. ebd.); in diesen Fällen verfolgt das Unternehmen den Weg von einzelnen Naturstoffen zurück zu Extrakten (siehe Abschnitt 3.3.1). Auch in dem oben vorgestellten Kooperationsprojekt werden Reinsubstanzen getestet. *Screening*-Verfahren für geschmacksmodifizierende Verbindungen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denjenigen, die im Pharmabereich Anwendung finden: Unabhängig vom anvisierten Verwendungsgebiet kommen *Assays* zum Einsatz, die Aktivitäten an molekularen Targets – in diesem Projekt an menschlichen Geschmacksrezeptoren – anzeigen, selbst dann, wenn im Ausnahmefall Fraktionen, nicht Reinsubstanzen, gescreent werden (vgl. X1, 11.6.2015, P565).

Wenn sich die Bearbeitungsschritte – abgesehen von Tätigkeiten wie der medizinalchemischen Optimierung, die nur in der Pharmaforschung stattfinden – nur marginal unterscheiden, müssen andere Gründe ausschlaggebend sein. Ein wichtiger Faktor ist, dass die gesetzlichen Anforderungen – wie oben in Bezug auf Nahrungsergänzungs- und Arzneimittel erläutert – je nach Sektor und Produktkategorie variieren. Die natürliche Herkunft von Substanzen ist so für den *Food*-Bereich mehr als ein Marketingschlagwort, das ein besseres Image bei Verbrauchern verheißt: Wenn es sich bei Aromen oder geschmacksmodifizierenden Verbindungen um isolierte Naturstoffe handelt, sind die regulatorischen Auflagen geringer. Dies hat den offenkundigen Vorzug, dass Einnahmen rascher anfallen. Zudem ist das Risiko, in der Entwicklungsphase zu scheitern, niedriger, wenn nur die Unschädlichkeit von Produkten zählt, nicht ihre Wirksamkeit. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die aus Nahrungsmitteln gewonnen werden.[78] Für Aromaextrakte, also Aromen, die aus Lebensmitteln isoliert

78 Nahrungsmittel bzw. deren Bestandteile, die schon seit Längerem im Verkehr sind, werden freilich anders behandelt, als solche, die der *Novel food*-Verordnung unterliegen und zunächst durch die zuständigen EU-Behörden überprüft und zugelassen werden müssen. Der Stichtag für die Bestimmung, welche Lebensmittel dies betrifft, ist der 15.5.1997, der Tag, an dem die „Verordnung (EG) Nr. 258/97

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

werden, ist laut der EU-Aromenverordnung z. B. überhaupt keine Zulassung nötig.[79] Aus diesem Grund greift das Unternehmen für das vorgestellte Projekt bevorzugt auf essbare Pflanzen zurück: Nicht alle grundsätzlich essbaren Pflanzen werden als Lebensmittel verzehrt, auf einen erheblichen Teil trifft dies aber zu.

Wie und woraus ein Inhaltsstoff gewonnen wird, wirkt sich zudem darauf aus, wie er deklariert werden muss. So legt die Aromenverordnung fest, unter welchen Bedingungen Aromastoffe als „natürlich" bezeichnet werden dürfen. Ein Aromastoff gilt als natürlich, wenn es sich um einen Naturstoff handelt, der auf eine bestimmte Art und Weise aus Biomaterialien gewonnen wird. Eine synthetische Herstellung ist nicht zulässig, auch dann nicht, wenn die Molekülstruktur identisch ist; die Kategorie der naturidentischen Aromastoffe gibt es nicht mehr. Artikel 3 c) der Verordnung gestattet lediglich „geeignete physikalische, enzymatische oder mikrobiologische Verfahren", für die im Anhang einige Beispiele aufgezählt werden. Entscheidend ist, dass durch „geeignet[e] physikalisch[e] Verfahren", wie Artikel 3 k) ausführt, „die chemischen Eigenschaften der Aromabestandteile nicht absichtlich verändert werden". Aus Biomaterialien Reinsubstanzen zu isolieren, ist also möglich; chemische Reaktionen, die Verbindungen abwandeln, z. B. zu Derivaten oder Verbindungen mit anderer Molekülstruktur, sind hingegen untersagt. Eine Biotransformation natürlicher Ausgangsmaterialien mithilfe von Mikroorganismen ist hingegen erlaubt. Sind bestimmte Bakterienstämme oder Pilze in der Lage, aus Sägespänen neben anderen Stoffwechselprodukten Vanillin herzustellen, ist dies ein für natürliche Aromen zulässiges Verfahren, aller periodisch auftretenden öffentlichen Empörung zum Trotz (vgl. X1, 13.1.2014, P553).

Ein Vorhaben, an dem das Unternehmen gearbeitet hatte, veranschaulicht dies: Das Ziel war, einen Prozess zur Gewinnung einer Substanz zu

---

über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten" in Kraft trat. *Novel foods* sind Lebensmittel bzw. Zutaten, die zum genannten Zeitpunkt in der EG „noch nicht in nennenswertem Umfang für den menschlichen Verzehr verwendet wurden" (siehe http://www.bfr.bund.de/de/novel_foods-215.html, 22.10.2016).

79 Artikel 8, „VERORDNUNG (EG) Nr. 1334/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über Aromen und bestimmte Lebensmittelzutaten mit Aromaeigenschaften zur Verwendung in und auf Lebensmitteln sowie zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1601/91 des Rates, der Verordnungen (EG) Nr. 2232/96 und (EG) Nr. 110/2008 und der Richtlinie 2000/13/EG" (siehe http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0034:0050:de:PDF, 22.10.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

entwickeln, die in Himbeeren nur in geringer Konzentration von etwa 1mg pro kg enthalten, aber hauptverantwortlich für deren Geschmack ist. Die anschließende Produktion war Sache des Kunden; der Auftrag beschränkte sich darauf, ein geeignetes Verfahren zu finden und zu optimieren. Mir ist nicht bekannt, woraus und mithilfe welcher Mikroorganismen das Aroma erzeugt werden sollte; entscheidend ist, dass es sich nicht um Himbeeren, sondern um günstigere Biomaterialien handelte (vgl. ebd.).[80] Im Sinne der Verordnung sind derartige Aromastoffe unzweifelhaft natürlich, obgleich diese Einstufung nicht allen Verbrauchern einleuchten mag. Denn für weite Teile der Öffentlichkeit hängt die Frage, was als natürlich gelten kann, mutmaßlich nur am Rande damit zusammen, ob eine Substanz in Biomaterialien gleich welcher Spezies nachgewiesen ist und ob sie durch physikalische oder durch chemische Verfahren gewonnen wird. Im Fall natürlicher Aromastoffe überlagern sich zulassungsrechtliche Auflagen folglich mit Vorgaben zur Kennzeichnung von Lebensmittelbestandteilen, Marketingschlagwörtern, normativ aufgeladenen, oft aber kaum reflektierten Vorstellungen von Natürlichkeit und nur partiell bekannten Details von Produktionsprozessen. Für Außenstehende ist diese Gemengelage schwer zu durchschauen, für Absatzmöglichkeiten aber von großer Bedeutung – fast unabhängig davon, ob die Molekülstrukturen natürlicher Aromen mit denjenigen synthetisierter Substanzen übereinstimmen. Dies zeigt schon der eingangs erwähnte Streit um Piperonal in Ritter Sport-Schokolade. Der Leiter der Forschungsabteilung bezeichnete Natürlichkeit nicht umsonst als Stichwort, das vor allem beim Marketing hilfreich sei: „Das Label *all natural* wird aus Marketinggründen bei Aroma- und Farbstoffen, langsam auch bei kosmetischen Inhaltsstoffen immer wichtiger. Da mischen wir auch etwas mit“ (X1 12.1.2014, P552).

Der in Abschnitt 2.5 diskutierten Prognose des Geschäftsführers, dass Naturstoffen eine große Zukunft als Bestandteile gesundheitsfördernder *nutraceuticals* bevorstehe, zum Trotz: Zur Diversifizierung seines Angebotsspektrums setzt das Unternehmen weniger auf Nahrungsergänzungsmittel, sondern vor allem auf geschmacksmodifizierende Verbindungen und Aromastoffe. Das vorgestellte Großprojekt zur Entwicklung natürlicher Süßstoffe für die Lebensmittelindustrie spielt eine Schlüsselrolle. Im *Food*-Sektor stehen somit nicht Produkte im Vordergrund, die in rechtlichen Grauzonen vermarktet werden und mitunter – ob von Anbietern beabsichtigt

80 Ein solches Aroma darf laut Artikel 16, Satz (4) der Aromenverordnung lediglich als „natürlicher Aromastoff“ gekennzeichnet werden, nicht als „natürlicher Himbeeraromastoff“.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder ungewollt – von Ambivalenzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit profitieren. So, wie das Unternehmen keine Wirkstoffe selbst auf den Markt zu bringen versucht, ist es bei Projekten im Lebensmittelbereich ebenfalls auf Partner oder Kunden angewiesen, welche die kostspieligen späten Entwicklungsschritte übernehmen. Im Rahmen der Süßstoffentwicklung müssen z. B. Testpersonen mit Aromen versehene Produkte probieren, um neben der – in *Assays* gut messbaren – Süßkraft weitere Geschmacksnoten und Präferenzen erfassen sowie die Sicherheit der jeweiligen Nahrungsmittel garantieren zu können. Gleichwohl sind die damit einhergehenden Wechselfälle und Kosten nicht annähernd mit den eklatant hohen Misserfolgsraten der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung vergleichbar. Angesichts dessen liegt es für spezialisierte Anbieter nahe, Risiken über mehrere Produktkategorien und Tätigkeitsfelder zu streuen. Unterschiedliche Vorhaben mit divergierenden Erfolgskriterien und Risikoprofilen zu verfolgen, kann in schwierigen Zeiten den Fortbestand einer Firma sichern, wie Fochler am Beispiel von Biotechnologie-*Start-Ups* herausarbeitet (vgl. 2016: 274). Das Unternehmen setzt eine derartige Diversifizierungsstrategie um, indem es Naturstoffe auch für Projekte in der Lebensmittel- und Kosmetikbranche nutzt, also für Produktkategorien, die verglichen mit der Arzneimittelforschung mit geringeren Risiken und schnelleren Einkünften verbunden sind.

3.1.6 Zwischenfazit: Rekurrente Praktiken in verschiedenen Geschäftsfeldern

Auf abstrakter Ebene unterscheiden sich die Geschäftsfelder nicht grundsätzlich. In jedem Tätigkeitsbereich und Bearbeitungsschritt finden wiederholt dieselben basalen Praktiken statt: Trennen, Analysieren, Auswählen, Lagern bzw. Speichern, Identifizieren, Testen und Variieren – die meisten Alltagstätigkeiten lassen sich in eine dieser Kategorien einteilen. Regelmäßig werden diese Praktiken wiederholt, in aufeinander aufbauenden Zyklen, die eine Voraussetzung für das Gelingen des jeweils folgenden Schrittes darstellen, arbeitsteilig und routiniert, bisweilen teilautomatisiert. Biomaterialien werden ausgewählt, untersucht, feiner und feiner aufgetrennt und dann gelagert oder entsorgt; isolierte Naturstoffe werden analysiert, katalogisiert, zum Verkauf angeboten, abgegeben und aufbewahrt; einzelne Substanzen werden selektiert, optimiert, getestet und in rekurrenten Zyklen in zahlreichen variierten Formen synthetisiert; zudem werden sämtliche Untersuchungsgegenstände durch Etiketten und die di-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gitale Erfassung von Messwerten langfristig identifizierbar gemacht, damit das, was bereits getrennt und bestimmt wurde, verwertbar bleibt und alle Daten dauerhaft von Nutzen sind.

Um die geschäftlichen Schwerpunkte des Unternehmens zusammenzufassen, möchte ich drei Aspekte hervorheben: Erstens ist es in einer Nische der Naturstoffchemie tätig. Es hat sich auf Ansätze spezialisiert, die beinahe ein Alleinstellungsmerkmal bilden; es gibt kaum andere Firmen, die in Serie Naturstoffe isolieren, ohne vorab Extrakte zu untersuchen. Im Laufe der Zeit haben die MitarbeiterInnen dabei Kompetenzen im Umgang mit Naturstoffen entwickelt. Die Spezialisierung auf eine Nische ist eine Stärke wie auch eine Schwäche, geht damit doch eine ausgeprägte Abhängigkeit von Kunden und Trends einher. Um die daraus resultierenden Risiken zu streuen, zeigt sich das Unternehmen zweitens offen für neue Kunden und Produkte. Die konkrete Ausgestaltung dieser Diversifizierungsstrategie wurde nicht im Voraus geplant; sie hat sich nach und nach ergeben, vor allem aus größeren Kooperationsprojekten und aufgrund der verstärkten Nachfrage in bestimmten Branchen. Letztlich richtet sich das Angebot an alle Industriesektoren, in denen Nachfrage nach Naturstoffen besteht, unabhängig von Indikationen und davon, ob es um Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Aromastoffe oder Kosmetika geht:

> X1: Also da sind wir halt sehr, sehr offen auch [in] Richtung [auf] alle möglichen Industrieunternehmen, egal, was sie machen: Was mit Substanzen zu tun hat, machen wir. Unser Fokus ist eben Naturstoffe und Naturstoffchemie, und nicht die Indikationen in dem Sinne (X1, 11.1.2013, P43).

Wie hier deutlich wird, bietet das Unternehmen drittens eine Bandbreite verschiedenartiger Produkte und Dienstleistungen an, die sich hinsichtlich ihres Risikoprofils und der nötigen Investitionen unterscheiden. Ein breites Angebot nicht näher untersuchter Substanzen sorgt für kontinuierliche, wenn auch moderate, Einkünfte; die erforderlichen Ausgaben bleiben fix und überschaubar, schließlich basiert die Naturstoffisolierung auf Routinetätigkeiten. Die damit verbundenen Risiken sind kalkulierbar. Die laufenden Einnahmen aus dem Substanzverkauf und aus Auftragsarbeiten bilden für das Unternehmen eine finanzielle Grundlage, um sich als Dienstleister zu positionieren, der, wie ein Mitarbeiter anmerkte,

> X1: […] neben der Isolierung der Naturstoffe auch das häufig komplexe *Follow-Up* der Naturstoff-Hits übernehmen kann und will. Wir haben mehr Erfahrung mit der medizinalchemischen Bearbeitung von Naturstoffen als die meisten medizinalchemischen Abteilungen unse-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> rer Kunden. Es gibt zunehmend Aufträge, bei denen wir diese Optimierung übernehmen (X1, 30.5.2015, P564).

Ein Ziel ist mithin, aus Naturstoffen einen Mehrwert zu generieren, der über den Substanzverkauf hinausgeht. Hierfür wird – teils auf eigene Kosten, teils in Kooperation mit Partnern – weiter geforscht, sowohl an pharmazeutischen Wirkstoffen wie auch in anderen Produktkategorien, z. B. an geschmacksmodifizierenden Verbindungen. Derartige Projekte sind langfristig angelegt, kostspielig und riskanter als der Substanzverkauf, bieten aber Chancen auf höhere Einkünfte. Doch versucht das Unternehmen nicht, Arzneimittel selbst auf den Markt zu bringen, es beschränkt sich auf die Entwicklung bis zu einem bestimmten Punkt; sobald es über aussichtsreiche präklinische Wirkstoffe verfügt, bemüht es sich, diese zu verkaufen oder auszulizenzieren, da es klinische Studien für zu teuer und riskant erachtet. Im Rahmen eigenständiger Vorhaben stehen meist seltene Indikationen im Vordergrund. Möglich wird die Fokussierung auf solche Nischen durch das Nebeneinander eines breiten, eher unspezifischen Angebots – das erwähnte „Grundrauschen“ an isolierten Substanzen, die zum Verkauf stehen – und einzelner Forschungsprojekte.

3.2 „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“: In welcher Form bietet das Unternehmen Naturstoffe an?

Ein Mitarbeiter fasste den Anspruch des Unternehmens griffig zusammen: „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“ (X1, 11.6.2015, P565). Ihre Nachteile im Vergleich zu synthetischen Verbindungen gilt es in *jeglicher* Hinsicht zu reduzieren. Die Abwendung der Großindustrie von Naturstoffen lag schließlich nicht daran, dass diese plötzlich aufgehört hätten, interessante Forschungsobjekte zu sein, sondern an einer Reorganisation der Wirkstoffentdeckung, in deren Rahmen ein hoher Durchsatz im *Screening* gegenüber anderen Kriterien privilegiert wurde. In dem Maße, in dem Geschwindigkeit und Effizienz in den Vordergrund traten, wurden Naturstoffe zu einem Hindernis – nicht zuletzt deshalb, weil sie meist auf eine Art und Weise genutzt wurden, die auf im 19. Jahrhundert etablierte Verfahren zurückgeht und sich seither kaum gewandelt hatte. Ein Fachartikel spricht wie folgt von den Nachteilen dieses Ansatzes:

> In the industrialist point of view, intensive traditional resource natural-product programs that are based on extract-library screening, bioassay-guided isolation, structure elucidation, and subsequent production

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> scale-up face a distinct competitive disadvantage when compared with approaches that utilize defined synthetic chemical libraries (Gray u. a. 2012: 517).

Die ‚traditionelle‘ Naturstoffforschung gilt somit als zu zeitintensiv. An anderer Stelle ist die Rede von einem „classical approach“, als dessen Hauptnachteil ebenso der nötige Zeitaufwand gesehen wird (Kingston 2011: 498). Zur Veranschaulichung mag ein ausführliches Zitat dienen, das schildert, wie im Rahmen des Naturstoffprogramms des US-amerikanischen *National Cancer Institute* noch Ende der 1980-er Jahre vorgegangen wurde:

> Dried plant samples (0.3 – 1 kg dry weight) and frozen marine organism samples (~ 1 kg wet weight) are shipped to the NPR [Natural Product Repository; Anm. KA] in Frederick where they are stored at -20°C prior to extraction with a 1:1 mixture of methanol: dichloromethane and water to give organic solvent and aqueous extracts. All the extracts are assigned unique NCI barcode numbers and returned to the NPR for storage at -20°C until requested for screening or further investigation. After testing in the *in vitro* human cancer cell line screen, active extracts are subjected to bioassay-guided fractionation to isolate and characterize the pure, active constituents (Cragg u. a. 2000: 30).

Was die beschriebene Vorgehensweise besonders prägt, ist folgender Aspekt: Mehrere Untersuchungsschritte finden statt, *bevor* die Molekülstrukturen potenzieller Wirkstoffe geklärt sind. Zunächst werden Extrakte getestet, anschließend werden diejenigen aufgetrennt, die im *Bioassay* Wirkungen gezeigt hatten. Falls unklar bleibt, welche Einzelverbindung für die Aktivität eines Extrakts verantwortlich ist, sind Verzögerungen zum denkbar ungünstigsten Zeitpunkt die Folge. Denn in der Wirkstoffentdeckung wird fast ausnahmslos mit Reinsubstanzen gearbeitet, nicht etwa mit Extrakten. Dass in den umfangreichen Naturstoffprogrammen der 1980-er und 1990-er Jahre in erster Linie Extrakte – und nicht reine Verbindungen – getestet wurden, gilt daher als ein Grund für ihren begrenzten Erfolg, welcher wiederum die Abwendung der Industrie von Naturstoffen beschleunigte (vgl. Miller 2011: 402).

Ein möglicher Ausweg liegt nahe: Werden sofort, noch *vor* jeglichem Test auf Bioaktivität, Reinverbindungen gewonnen, ist die zeitaufwendige Rückkehr zum Extrakt unnötig – der Ansatz, den das Unternehmen verfolgt. Der Arbeitsaufwand für die Isolierung wird in diesem Fall vorgezogen, was Naturstoffe im Vergleich zu Extrakten teuer macht, dafür aber

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ihre Kompatibilität mit der weiteren Forschung gewährleistet. Zudem entfällt das fehleranfällige *Screening* von Extrakten, also ein gesonderter Untersuchungsschritt, vollständig; stattdessen können isolierte Naturstoffe wie synthetische Verbindungen automatisiert im Hochdurchsatz getestet werden. Neben allen praktischen Vor- und Nachteilen unterscheidet sich dieser Ansatz auch in epistemologischer Hinsicht von der skizzierten traditionellen Vorgehensweise. Zunächst geht es nur darum, möglichst viele reine Substanzen zu gewinnen; deren Aktivitäten spielen keine Rolle. Insofern werden Naturstoffe blind – oder, wie es etwas eleganter in einer Veröffentlichung von MitarbeiterInnen heißt, ‚aktivitätsunabhängig‘ – isoliert (vgl. 2001, P544). Der Übergang vom *Screening* von Extrakten mit anschließender aktivitätsabhängiger Auftrennung zur aktivitätsunabhängigen Isolierung reiner Naturstoffe wird in dem Artikel gar als Paradigmenwechsel bezeichnet.

Zu Beginn der Feldforschung war mir nicht in vollem Maße bewusst, wie ungewöhnlich dieser Ansatz ist; erst, als ich mein Material auswertete und weitere Quellen las, wurde mir dies gänzlich klar. Die MitarbeiterInnen selbst betrachteten ihre Tätigkeiten und deren Hintergründe offenbar als selbsterklärend und wiesen mich nicht ausdrücklich darauf hin, dass Naturstoffe meist anders genutzt werden. Dabei ist der gewählte Ansatz durchaus unkonventionell und stellt eine klare Abkehr von historisch vorgängigen – und bis heute prägenden – Vorgehensweisen bei der Entwicklung von Arzneien aus Pflanzen dar (vgl. Gaudillière 2005b: 605f.; Walsh 2004: 190ff.). Deren Ausgangspunkt war meist eine sorgfältige Auswahl der passenden Rohmaterialien. Reinsubstanzen wurden nur isoliert, wenn zuvor Extrakte erwünschte Aktivitäten zeigten. Oftmals wurden altbekannte Heilpflanzen genutzt, also Pflanzen mit etablierten therapeutischen oder auch berauschenden Effekten. Im 19. Jahrhundert wurden z. B. Pflanzenalkaloide wie Morphin aus Opium, dem Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), oder Chinin aus der seit Jahrhunderten zur Behandlung von Malaria genutzten Chinarinde (*Cinchona officinalis*) isoliert und anschließend in großem Maßstab als Heilmittel genutzt (vgl. Quirke und Slinn 2010: 7ff.).

Die Rede von einem neuen Paradigma mag Werbung für die eigene Vorgehensweise sein, doch sollte das Ausmaß des Umschwungs nicht unterschätzt werden: Denn auf den ersten Blick ist es nicht zwangsläufig vorteilhaft, mit großem Aufwand Substanzen zu gewinnen, deren Bioaktivität im Voraus absichtlich nicht untersucht wird. Viele der auf diese Weise isolierten Naturstoffe zeigen nämlich in den meisten *Screening*-Kampagnen keine Aktivität. Vor jedem Test Reinsubstanzen zu isolieren und deren

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Strukturen zu bestimmen, bedeutet im Vergleich zur Bearbeitung ausschließlich aktiver Extrakte zu Beginn deutlich mehr Aufwand, da unter den aufzutrennenden Biomaterialien weniger selektiv ausgewählt wird. Die Hoffnung ist, dass Vorteile und Zeitgewinne in nachfolgenden Schritten den Mehraufwand in der Frühphase ausgleichen. Ein Mindestmaß an Optimismus ist dennoch unverzichtbar; ansonsten wäre es nicht sinnvoll, möglichst viele Inhaltsstoffe zu gewinnen und darauf zu setzen, dass sie sich im Nachhinein als brauchbar erweisen. Verständlich wird dieses scheinbar blinde Vertrauen, wenn man bedenkt, dass Naturstoffe insbesondere zur Diversifizierung von Substanzbibliotheken genutzt werden; welche *spezifischen* Wirkungen sie aufweisen, ist zunächst zweitrangig.

Dafür, überhaupt neue Ansätze auszuprobieren, spricht vor allem, dass Extrakte für Pharmafirmen, die keine eigenen Naturstoffabteilungen mehr unterhalten, unattraktiv geworden sind (siehe Abschnitt 2.1). Um weiterhin Abnehmer für Naturstoffe zu finden, bleiben Anbietern im Grunde nur zwei Optionen: Entweder den traditionellen Weg weit zu verfolgen – also Extrakte zu testen, daraus Wirkstoffe zu gewinnen und diese selbst weiterzuentwickeln, bis das Interesse größerer Firmen geweckt ist, mit allen Risiken, die damit einhergehen – oder isolierte Substanzen in einer Form bereitzustellen, die Kunden ohne eigene naturstoffchemische Kompetenzen entgegenkommt. Letztere Option hat den Vorzug, dass sie sich besser eignet, um Risiken über mehrere Geschäftsfelder zu streuen; schließlich können dieselben Ressourcen als Produkte an Firmen in diversen Branchen verkauft werden wie auch als Ausgangspunkt eigener Forschungsprojekte dienen. Hinsichtlich der Rolle von Naturstoffen in der Forschung lassen sich diese beiden Optionen folgendermaßen unterscheiden: Knüpft man an ihre traditionelle Nutzungsweise an, liegt es nahe, isolierte Substanzen in geringer Zahl und detailliert zu untersuchen – als „pathfinder compounds“, deren Wirkmechanismen und Grundgerüste den Weg zu neuen Wirkstoffen weisen können (Brewer 2000: 59). Brewer schreibt Naturstoffen folgerichtig eine Sonderrolle zu, die sich nicht darin erschöpft, für *Screening*-Kampagnen zur Verfügung zu stehen:

> [T]he real importance of natural products is in their role as functionally active pathfinder chemicals in the drug discovery process. These pathfinders validate the learning cycle between biologists and chemists, which is used to turn small molecular weight synthetic chemical leads into clinical trial candidates. […] [B]y putting them in direct competition with high-throughput mechanistic screens of synthetic chemical libraries we are devaluing natural products (ebd.: 60).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Brewer geht davon aus, dass Naturstoffe in einem „head-to-head race with a synthetic chemical library“ zwangsläufig verlieren (ebd.: 63), weshalb ihr möglicher Nutzen nicht in vollem Maße zur Geltung komme, wenn man sie in Hochdurchsatztests mit synthetischen Verbindungen konkurrieren lasse (vgl. ebd.: 60):

> When they are treated as „just another chemical in our vast libraries used for mechanism based screening“, not only are they non-competitive against synthetic chemicals and rational design-based projects, but they are also being seriously undervalued (ebd.: 65).

Sinnvoller sei es, zunächst *in vivo* Aktivitäten nachzuweisen und dann erst die dafür verantwortlichen Substanzen zu isolieren (vgl. ebd.: 63). Brewers Empfehlungen spiegeln somit den traditionellen Umgang mit Naturstoffen wider; seine Prämisse ist, dass zu Beginn Extrakte getestet werden (vgl. ebd.) – gerade der Ansatz, von dem sich das Unternehmen distanziert. Es verwendet Naturstoffe auf eine andere, viel indirektere Weise als *pathfinder compounds*: Indem es in Serie und unabhängig von ihren Aktivitäten möglichst viele Substanzen gewinnt. Welche konkreten Pfade sich davon ausgehend auftun, ergibt sich später, oft erst im *Screening* durch Kunden. Das Unternehmen hat insofern den Anspruch, zu zeigen, dass reine Naturstoffe mit geklärter Molekülstruktur – im Gegensatz zu Brewers Einschätzungen – fast wie *just another chemical* genutzt werden können. Die operationale Äquivalenz soll so weit gehen, dass auf Seiten der Kunden gesonderte Verfahren für Naturstoffe weitgehend hinfällig werden.

Denn an sich sind Naturstoffe keineswegs inkompatibel mit Hochdurchsatztests, wie in der Fachliteratur betont wird; lediglich der Zeitaufwand sei etwas höher, vor wie auch nach dem *Screening*: „Groups working with natural products will need to apply a little more finesse and less brute force to be successful in the identification of novel drug leads“ (Baker u. a. 2000: 70). Im Voraus ist sicherzustellen, dass die Substanzen rein genug sind und in *ready to screen*-Formaten vorliegen, welche für die Entnahme kleinster Volumina geeignet sind (vgl. Mishra u. a. 2008). Anschließend kann, wie oben erläutert (siehe Abschnitt 2.1), mehr medizinalchemische Arbeit nötig sein, um Naturstoff-*Hits* zu optimierten Leitstrukturen zu machen. Um von Naturstoffen zu profitieren, brauche man etwas mehr Geduld, wie einige Quellen betonen – was sich aber zweifellos lohne, wie zahlreiche erfolgreiche Medikamente, die auf Pflanzen basieren, unter Beweis stellten (vgl. Kingston 2011: 498). Kurzum: Für Pharmafirmen sind neue Naturstoffe häufig zugleich „highly sought after and hard to obtain entities“ (Pauli u. a. 2012: 1244). Das Unternehmen bemüht sich daher, für

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Kunden möglichst viele der mit Naturstoffen assoziierten Unannehmlichkeiten zu übernehmen. Naturstoffe sollen nicht mehr *hard to obtain* sein, sondern in standardisierter Qualität über einen Katalog bestellbar.

Gleichwohl seien für Naturstoffe, so hebt der Geschäftsführer in einem Artikel hervor, teils veränderte Abläufe erforderlich, die sich nicht immer bruchlos in die Standardprozeduren der Pharmaindustrie einpassen ließen; es sei kein Zufall, dass viele erfolgreiche Naturstoffe auf universitäre Gruppen oder das quasi-akademische Arbeitsumfeld kleiner Firmen zurückgingen (vgl. X8, 2007, P343). Folgerichtig empfiehlt er, für Naturstoffe abweichende Entscheidungspfade zu definieren, um nicht in jedem Einzelfall abwägen zu müssen, ob höhere Ausgaben und längere Zeitfenster gerechtfertigt sind: Ob 100g einer Substanz 100USD im Fall einer synthetischen Verbindung oder 3000USD für einen Naturstoff kosten und ob ihre Lieferung nun zwei oder acht Wochen dauert, dürfe nicht das einzig relevante Kriterium sein. Eine derart wichtige Quelle möglicher Wirkstoffe gänzlich zu vernachlässigen, bringe größere Risiken mit sich, wie er nachdrücklich betont: Die Frage sei daher weniger, *ob* man überhaupt an Naturstoffen forschen, sondern *wie* man dies am besten angehen solle. Doch an wen richtet sich diese Frage und worauf zielt sie ab? Geht es lediglich darum, den Stellenwert von Naturstoffen in der Fachöffentlichkeit zu stärken, oder darum, das Angebot des Unternehmens bekannt zu machen? Angesichts der programmatischen Frage, die der Geschäftsführer aufwirft, ist es bemerkenswert, wie unklar in dem Artikel bleibt, in welchem Maße sich Naturstoffe wie *just another chemical* nutzen lassen; eine Unschärfe, die damit zusammenhängt, dass der Autor als Vertreter eines Substanzanbieters eine Doppelrolle einnimmt, die nicht frei von Spannungen ist. Nicht zufällig unterstreicht er einerseits das enorme Potenzial von Naturstoffen, für das es sich lohne, in der Forschung Freiräume zu etablieren, um ohne übermäßigen Zeitdruck an ungewöhnlichen Wirkstoffen arbeiten zu können – und gibt andererseits zu verstehen, dass Firmen, die aus der Naturstoffforschung ausgestiegen sind, viel Geduld und Entschlossenheit benötigen, bis sie von einer Kehrtwende profitieren können. Hierfür seien langfristige Gesamtstrategien erforderlich, von denen auch die Leitungsebene von Firmen überzeugt sein müsse. In Anbetracht dieser hohen Hürden für einen Wiedereinstieg mag es umso attraktiver erscheinen, auf spezialisierte Anbieter zurückzugreifen, die der Geschäftsführer beinahe im Vorübergehen erwähnt – ein indirekter Hinweis, dass die geschilderten Mühen umgangen werden können, wenn Firmen isolierte Reinsubstanzen erwerben. Auf diese Weise lassen sich die Vorzüge von Naturstoffen erschließen, ohne ihren Nachteilen ausgesetzt zu sein.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Ferner erläutert der Geschäftsführer, dass verbesserte Analyseinstrumente, Verfahrenstechnologien und Software in den vergangenen Jahren dazu beigetragen hätten, Naturstoffe schneller in verlässlicher Qualität verfügbar zu machen, und prognostiziert weitere Fortschritte in näherer Zukunft. Diesbezüglich ist es nicht angebracht, Werbung in eigener Sache zu unterstellen; zahlreiche Quellen in der Literatur kommen zu ähnlichen Schlüssen. So wird Verfahren zur Analyse des Metaboloms, also diverser Stoffwechselvorgänge und Inhaltsstoffe einer Gewebeprobe auf einmal, das Potenzial nachgesagt, die Naturstoffforschung zu ‚revolutionieren‘ (vgl. Skirycz u. a. 2016: 783). Ein anderer Artikel führt das steigende Interesse an Naturstoffen ausdrücklich auf Technologien zurück, welche die Isolierung und Strukturaufklärung von Verbindungen beschleunigen und erleichtern (vgl. Gray u. a. 2012: 517). Technologische Fortschritte seien dazu imstande, unter Naturstoffen bislang ‚unbekannte Schätze‘ zugänglich zu machen (vgl. Nicolaou 2014b: 1043). In einer Quelle wird angesichts dessen gar der Beginn eines ‚neuen goldenen Zeitalters der Naturstoffforschung‘ in Aussicht gestellt (vgl. Shen 2015: 1297).

Ein Blick in die jüngere Vergangenheit zeigt, dass ausgeweitete technologische Möglichkeiten neuartige Ansätze in der Tat begünstigen können – doch weder garantieren sie deren Durchbruch noch bilden sie eine zwingende Voraussetzung. So wurde die Strukturaufklärung seit den 1950er-Jahren durch die Verbreitung physikalischer Methoden, vor allem der NMR-Spektroskopie, erheblich erleichtert; dies hatte weitreichende Folgen für die Beziehungen zwischen Instrumentenherstellern und akademischer Forschung wie auch für die Entstehung eines neuen Typus von *method-oriented scientists* (vgl. Reinhardt 2006a, 2006b). Mit etwas Pathos vergleicht Prelog die daraus resultierenden Verschiebungen in der organischen Chemie mit der „Einführung der Feuerwaffen in der Kriegskunst“: „Die Siege, die vorher nur den Helden mit ungewöhnlicher physischer Kraft und Mut vorbehalten waren, konnten nachher von durchschnittlichen Soldaten mit guten Waffen errungen werden“ (1985: 263). Für die Alltagstauglichkeit der NMR-Spektroskopie war vor allem relevant, dass nun weniger Zeit, Expertise und personelle sowie finanzielle Ressourcen erforderlich waren. Mit anderen Worten: Was zählte, waren nicht mehr aufsehenerregende ‚Siege‘, sondern vielmehr, wie zügig und zuverlässig Strukturaufklärung als spezialisierte Routinetätigkeit betrieben werden konnte. Geniestreiche oder Heldentaten waren nicht mehr durchgängig vonnöten.

Eine verhältnismäßig unspektakuläre, für die Naturstoffchemie aber entscheidende Veränderung erfolgte indes erst Jahrzehnte später: Dank eines neuen Verfahrens zur Detektion des Kernspins von Atomen, der sogenann-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ten inversen Detektion, hatte sich zu Beginn der 1990-er Jahre die Empfindlichkeit von NMR-Spektrometern um ein Vielfaches erhöht. Die Strukturaufklärung wurde dadurch bei reduzierter Probengröße enorm beschleunigt:

> X1: Bis Ende der 1980-er wurden viele zweidimensionale NMR-Spektren, die bei komplexeren Strukturen für die Strukturaufklärung ausgesprochen hilfreich sind, durch Detektion der C^{13}-NMR-Signale gemessen. Dann wurden neue Pulstechniken entwickelt, die durch sogenannte inverse Detektion (nicht C^{13}, sondern H^{1} wird detektiert) die Empfindlichkeit um mindestens den Faktor 100 verbesserten, und das bei gleichen Magnetfeldstärken, eigentlich nur durch Änderung der Software und kleinere Umbauten (X1, 8.4.2013, P537).

Das Geschäftsmodell des Unternehmens wäre ohne ausreichend empfindliche und schnelle NMR-Spektrometer undenkbar; quantitative Veränderungen schlagen an dieser Stelle in qualitative um. Ob Proben von 20mg oder von 1mg nötig sind und ob Messungen einen ganzen Tag oder eine halbe Stunde dauern, betrifft die Handlungsspielräume von Naturstoffanbietern direkt. Häufig werden von den einzelnen Substanzen schließlich nur 50 bis 100mg gewonnen, weshalb es kaum vertretbar wäre, sämtliche Inhaltsstoffe routinemäßig einer NMR-Analyse zu unterziehen, falls dies weiterhin dermaßen viel Material verbrauchen würde. Die Strategie, Substanzen unabhängig von ihrer Bioaktivität zu isolieren, ist nur vor diesem Hintergrund verständlich; sie ist in einem solchen Maße auf einen hohen Durchsatz und eine effiziente Nutzung von Proben angewiesen, dass sie andernfalls kaum konkurrenzfähig wäre. Das Unternehmen konnte sich der Umstellung auf neue Detektionsverfahren nicht entziehen:

> X1: Das haben wir mitgemacht und das musste man auch mitmachen. Also, das ist so um Dimensionen besser geworden, das macht keinen Sinn, da noch mit der alten Technologie zu arbeiten. Also zum Beispiel bestimmte Messungen, die man zu Beginn meiner Promotion, also Ende der 80-er Jahre / da brauchte man 20mg Substanz und 24h Messzeit, mit den Magneten, die wir jetzt [noch] haben, und der Technologie, die da drinsteckte. Und dasselbe Ergebnis kriegt man mit neuer Technologie, obwohl der Magnet eigentlich der gleiche geblieben ist, was eigentlich auch das Kernstück ist, sollte man meinen / kriegt man innerhalb von einer halben Stunde mit 1mg. Das ist natürlich schon ein Riesenunterschied […], […] weil genau die Messung, die eben sehr, sehr aussagekräftig ist und eigentlich sehr wichtig für die Strukturaufklärung, das sind eben diese 2D-NMR-Spektren, und ohne

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> das kann ich mir gar nicht mehr vorstellen, wie man damals Strukturen geklärt hat! Naja, und erst dadurch ist es überhaupt möglich, diesen Durchsatz zu schaffen und mit diesen relativ kleinen Mengen auszukommen (X1, 2.2.2012, P39).

Für diese sprunghafte Steigerung der Empfindlichkeit von NMR-Spektrometern war es nicht einmal nötig, komplett neue Geräte anzuschaffen; ein Hinweis darauf, dass große Messanlagen, die oft nur in geringer Anzahl – im Fall des Unternehmens handelt es sich um zwei Kernspinresonanzspektrometer – vorhanden sind, heterogen aufgebaut sein können. Verbesserungen gehen teils auf einzelne Komponenten in ansonsten kaum veränderten Apparaten zurück:

> X1: NMR-Geräte […] bestehen auch aus unterschiedlichen Teilen, also grob dem Magneten, da ist es wurscht, ob der 20 Jahre oder 2 Jahre alt ist, und da ist unserer halt 20 Jahre alt (lacht)! Und das Innenleben, was in dem Ding eigentlich die Messungen macht, das ist zum Teil wesentlich neuer, da hat sich eben, sage ich mal, in den letzten 10 Jahren relativ wenig getan, aber in dem Zeitraum vor 20 Jahren bis vor 10 Jahren hat sich da sehr viel getan. Da wurde eben auch das radikal modernisiert (ebd.).

Die verfügbaren Analysetechnologien durchliefen somit keinen kontinuierlichen Fortschritt. Der Umstieg auf neue Detektionsmethoden war so gut wie unabdingbar, damit ein Ansatz, für den Durchsatz und Probenmengen kritische Stellgrößen darstellen, eine Chance hatte. Seither seien lediglich graduelle Optimierungen einiger Komponenten von NMR-Spektrometern auf den Markt gekommen, keine radikal veränderten Teile oder Verfahren (vgl. X1, 25.8.2011, P206). Pointiert gesagt: „Und seitdem hat sich da jetzt nix mehr getan! Also das war ein Riesenschritt, und das war’s dann erstmal“ (X1, 2.2.2012, P39). Daher war es nicht nötig, bei allen Neuerungen der letzten Jahre mitzuziehen. Dies wäre zudem sehr kostspielig, brächte für die Anforderungen des Unternehmens aber keine maßgeblichen Vorteile. Es gilt abzuwägen – bessere Messgeräte sind hilfreich, rechtfertigen aber nicht Ausgaben jeglicher Höhe:

> X1: Und wenn man jetzt noch einen Schritt empfindlicher werden will / weiß ich nicht, nicht 1mg, sondern bloß 100µg brauchen will, dann müsste man neue Geräte kaufen, die dann eher schon im Bereich mehrere Millionen [kosten] und stärkere Magneten haben und noch mehr Kühlung haben. Und das ist dann wieder nicht mehr […] sinnvoll, das bringt so wenig Verbesserung für sehr, sehr viel Aufwand, das

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> macht man dann halt nicht mit! […] Und da muss man eben schon immer wieder abwägen: Was lohnt sich und was ist den Aufwand halt nicht wert? Deshalb ist man da nicht immer absolut *up-to-date* mit den besten Sachen, aber bestimmte Modernisierungen muss man halt mitmachen (ebd.).[81]

Ebenso wichtig wie leistungsfähigere Messverfahren war freilich eine Reihe von Entscheidungen im Hinblick darauf, welche Eigenschaften von Molekülen immer bestimmt werden und auf welche Schritte zugunsten eines höheren Durchsatzes vorerst verzichtet wird. Grundlegend war der Entschluss, unabhängig von ihrer Wirkung möglichst alle nicht-redundanten Inhaltsstoffe aus Biomaterialien zu isolieren – also einerseits *weniger* und andererseits *mehr* als sonst üblich zu tun. Zunächst werden nur die Molekülstrukturen der isolierten Substanzen geklärt; es finden also *weniger* Untersuchungsschritte statt als bei herkömmlichen Ansätzen, in deren Rahmen anfangs getestet wird, welche Extrakte aktiv sind. Dafür isoliert das Unternehmen alle in ausreichender Konzentration enthaltenen Verbindungen; die Tätigkeiten, auf die es sich beschränkt, werden somit an deutlich *mehr* Proben ausgeführt. Eine vergleichbare Priorisierung zeigt sich in einzelnen Bearbeitungsschritten: Bei der Analyse von NMR-Spektren wird so im Normalfall auf die Klärung der Stereochemie von Molekülen verzichtet. Bei Verbindungen, die in den Substanzverkauf gehen, genüge es, die Strukturformel zu bestimmen, ohne ihren dreidimensionalen Aufbau zu berücksichtigen, wie der zuständige Mitarbeiter erläuterte:

> X12: [I]ch kläre überwiegend ohne räumliche Anordnung auf, also bei mir ist nur die [Frage relevant,] wie Kohlenstoffe untereinander gebunden sind, die Kohlenstoffe und Wasserstoffe […] / aber wie jetzt die räumliche Anordnung ist, das mache ich ja nicht. […] Und, letztendlich, mein Hauptaugenmerk ist erstmal die Struktur, die zweidi-

81 In anderen Bereichen, z. B. der Proteinanalytik, lohnen sich weitere Verbesserungen eher: „Die Magnete sind natürlich auch stärker geworden, die benötigten Probenvolumina sind geringer […] und es gibt sogenannte Kryomessköpfe, bei denen elektronische Bauteile gekühlt werden, so dass das elektronische Signal-Rausch-Verhältnis besser wird. Aber all das bringt meiner Meinung nach weniger, als der Schritt zur inversen Detektion brachte. Besonders starke Magnete (aktuell bis 950MHz) führen hauptsächlich zu einer besseren Auflösung des Spektrums, so dass komplexere Verbindungen geklärt werden können. Das ist aber vor allem bei der Aufklärung von Proteinen relevant und weniger für unsere kleinen Moleküle“ (X1, 8.4.2013, P537).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> mensionale Struktur, also wie die Anordnung der einzelnen Atome zueinander ist (X12, 16.1.2012, P19).

Die volle analytische Kapazität des Spektrometers wird nur selten ausgeschöpft. Es würde, so der Mitarbeiter weiter, „zu viel Zeit in Anspruch nehmen, um diese große Anzahl an Spektren und Strukturen oder Verbindungen, […] die wir hier isolieren, jetzt ganz detailliert aufklären zu müssen“ (ebd.). Sinnvoll ist dies nur in Ausnahmefällen – dann, wenn eine Substanz in eigenen Projekten optimiert wird oder Kunden Interesse zeigen. Um Wirkstoffe bearbeiten zu können, ist es unverzichtbar, deren dreidimensionalen Aufbau im Detail zu klären:

> X12: [W]enn man einen *Hit* hätte, zum Beispiel, würde man diese Stereochemie komplett aufklären müssen, weil du musst ja exakt auch wissen, wie die Struktur aussieht, auch in räumlicher Anordnung, weil es ja gerade [entscheidend ist] […], ob es nun irgendwie, was weiß ich, an einem Enzym irgendwie haftet, […] ob die räumliche Anordnung so beschaffen ist, dass man in das aktive Zentrum oder wo auch immer kommt.
> I: Das heißt, das macht ihr dann vor allem, wenn es eben besondere Gründe dafür gibt? […] Also wenn das Wirkungen verspricht oder mit einem Kunden eine Zusammenarbeit ist?
> X12: Dann würde man auch mehr hineinstecken, […] dann würden NMR-Experimente dazukommen, die dann Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung dann geben (ebd.).

Sowohl in Bezug auf Instrumente wie auch hinsichtlich der zu verschiedenen Zeitpunkten angemessenen Tätigkeiten gilt es mithin auszuwählen. Was ist wann nötig? Welche Tests oder Analyseschritte sind vorerst verzichtbar, um stattdessen andere Prioritäten zu setzen? Und was ist an Ausstattung erforderlich? Bei welchen technologischen Neuerungen muss man mitziehen, bei welchen nicht? Das Ziel ist, stets einen hohen Durchsatz an reinen Substanzen zu gewährleisten, und zugleich sparsam mit den finanziellen und personellen Ressourcen zu haushalten, die zur Verfügung stehen. Daraus resultiert, wie ein Blick auf die vorhandenen Apparate zeigt, ein charakteristisches Nebeneinander von *Low*- und *High-Tech*-Geräten – neben unzähligen Feinwaagen, Kühlschränken oder Trocknungsgeräten finden sich modernste Pipettierroboter und Chromatographie- sowie Spektroskopieanlagen. Gleichwohl sind auch diese nicht alle auf dem neuesten technischen Stand und werden nur so weit nachgerüstet, wie es jeweils erforderlich ist; zudem hat es abgesehen von den NMR-Spektrometern bei den meisten Instrumenten seit Gründung des Unternehmens keine

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sprunghaften Veränderungen gegeben (vgl. X1, 2.2.2012, P39).[82] Ein vergleichbares Nebeneinander von Selbstbeschränkung und expansiven Tendenzen ist bei den Untersuchungsschritten zu konstatieren: Einerseits setzt das Unternehmen auf Geschwindigkeit und verzichtet zu Beginn auf Tests, die in der Naturstoffforschung traditionellerweise üblich sind; andererseits verwendet es viel Zeit darauf, so viele Substanzen wie möglich zu isolieren und deren Strukturformeln zu klären. Verbesserte Instrumente und Verfahren waren hilfreich, um diesen Ansatz zu etablieren, doch keinesfalls hinreichend.

Erklärungsbedürftig bleibt indes, dass gerade in den 1990-er Jahren – zu der Zeit, als die Strukturaufklärung erheblich erleichtert wurde – das Interesse der Pharmaindustrie an Naturstoffen massiv *nachließ*. Es ist anzunehmen, dass deren anderweitige Nachteile für Such- und Forschungsprozesse, die einseitig auf Hochdurchsatz und Effizienz fokussierten, stärker ins Gewicht fielen – in einem solchen Maße, dass die Möglichkeit, die Strukturen isolierter Verbindungen rascher zu klären, nicht als ausreichender Grund wahrgenommen wurde, um weiterhin in diesem Bereich tätig zu bleiben. Es gibt keinen Automatismus, der von neuen Instrumenten oder Methoden zu bestimmten Ansätzen führen würde: Weder konnten beschleunigte Strukturaufklärungsverfahren die Abwendung von Naturstoffen aufhalten noch war der Ansatz des Unternehmens eine zwangsläufige Folge verbesserter Messapparaturen. Technologische Veränderungen können sich auf Geschäftsmodelle auswirken, determinieren diese aber nicht. Vielmehr kam zweierlei zusammen: Der Rückzug von *Big Pharma* eröffnete Spielräume, die spezialisierte Anbieter zu nutzen suchten. Zugleich erweiterten empfindlichere Messverfahren die Handlungsmöglichkeiten und trugen dazu bei, neuartige Geschäftsmodelle zu etablieren, besser gesagt: Sie boten Gelegenheiten, Ansätze im Umgang mit Naturstoffen zu diversifizieren, weit über traditionelle Herangehensweisen hinaus. Erstmals war es so mit vertretbarem Aufwand machbar, ganze Bibliotheken isolierter Reinsubstanzen herzustellen und damit in Nischen konkurrenzfähig zu sein.

82 Für Naturstoffanbieter hätte es weitreichende Folgen, wenn erneut klar verbesserte Instrumente oder Methoden auf den Markt kämen. Derzeit seien jedoch, so mein Gesprächspartner, nur graduelle Fortschritte absehbar, welche die Arbeitsbedingungen nicht radikal verändern dürften. Ob die Naturstoffchemie dadurch tatsächlich revolutioniert wird, wie einige der zitierten Quellen nahelegen, bleibt abzuwarten.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Eine Überblicksstudie veranschaulicht die Vielfalt der Ansätze, die derzeit verfolgt werden, um Pflanzenbestandteile aufzubereiten (vgl. Wang 2008: 399f.). Die vorgestellten Verfahren unterscheiden sich in erster Linie im Hinblick darauf, wie fein Biomaterialien aufgetrennt werden und welche Eigenschaften der daraus gewonnenen Extrakte, Fraktionen oder Verbindungen bestimmt werden. Die Vorgehensweise, auf die das Unternehmen setzt, wird als „high throughput isolation and structure elucidation“ von „pure plant metabolites“ bezeichnet (ebd.); kennzeichnend sind also die Merkmale ‚Durchsatz‘, ‚Reinheit‘ und ‚definierte Molekülstruktur‘. Als Vorzug wird gesehen, dass sämtliche Verbindungen einer *pure metabolite library* mit Hochdurchsatztests kompatibel und direkt mit Substanzen jeglicher, auch synthetischer Herkunft vergleichbar seien; zudem lasse sich aufgrund des geklärten molekularen Aufbaus problemlos überprüfen, ob es sich tatsächlich um neue Naturstoffe handle. Den wichtigsten Nachteil stellen die hohen Ausgaben dar, die bereits zu Beginn anfallen. Darüber hinaus schwinden durch die Fokussierung auf Einzelsubstanzen die Chancen für Nebenverbindungen, die in geringer Quantität enthalten sind. Denn Naturstoffe werden meist nur isoliert, wenn die erwartete Ausbeute eine gewisse Schwelle überschreitet; die Trennschärfe ist mehr oder weniger standardisiert. „[M]inor metabolites“ (ebd.) fallen tendenziell durch dieses Raster. Fraktionen oder Extrakte enthalten demgegenüber noch unzählige Nebenverbindungen; sie sind weniger rein als Einzelsubstanzen, was meist ein Nachteil ist, aber ein Vorzug sein kann, wenn ein bestimmter niedrig konzentrierter Inhaltsstoff eine erwünschte Wirkung auslöst.

Ist das Ziel, die Bestandteile von Biomaterialien den Anforderungen der Pharmaindustrie anzupassen, zählt freilich nicht nur, wie fein die jeweiligen Produkte aufgetrennt wurden. Ebenso wichtig kann es sein, den Gegensatz zwischen der Arbeit mit Naturstoffen und der mit kombinatorischen Syntheseverfahren zu überbrücken (vgl. ebd.: 400). Synthesechemische Ansätze, die darauf abzielen, die Vorzüge beider Vorgehensweisen zu kombinieren, werden häufig als *diversity-oriented synthesis* bezeichnet, mittlerweile ein fester, oft mit dem Akronym DOS abgekürzter Ausdruck (vgl. Cordier u. a. 2008). Der Grundgedanke ist, die Bandbreite möglicher chemischer Reaktionen einzuengen, indem, wie in Abschnitt 2.1.2 erläutert, als Ausgangspunkt sämtlicher Synthesen molekulare Grundgerüste genutzt werden, die mehr oder weniger stark an Naturstoffe erinnern (vgl. Barker u. a. 2013: 300). Den Hintergrund der *diversity-oriented synthesis* bildet die Einsicht, dass die Hoffnungen, die in den 1990-er Jahren auf die kombinatorische Chemie gesetzt worden waren, großer Enttäuschung gewichen sind (vgl. ebd.). Es sei nicht gelungen, durch die beschleunigte

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Synthese riesiger Bibliotheken beinahe automatisch auf geeignete Wirkstoffe zu stoßen; daher gehe der Trend derzeit in gegenteiliger Richtung – hin zur Synthese kleinerer, stärker fokussierter *libraries*, die teilweise typische Merkmale von Naturstoffen aufwiesen und nur eine drei- bis vierstellige Zahl an Verbindungen enthielten (vgl. Newman und Cragg 2012: 311). In diesem Fall sollen kombinatorische Syntheseverfahren nicht direkt zu brauchbaren Wirkstoffen führen, sondern lediglich helfen, Derivate interessanter Grundstrukturen herzustellen. Naturstoffe werden so zu Vorlagen für die Synthese: „The use of natural products as templates for combinatorial chemistry enables the generation of libraries of natural product analogs, which might have enhanced drug-like properties“ (Lam 2007: 285). Um den Titel eines Artikels zum Thema zu bemühen: „Inspiration comes naturally“ (Nature Chemistry Editorial 2014).

Manche Autoren sehen darin einen Wendepunkt für die Wirkstoffentdeckung: *Combichem* sei von einem Gegenspieler, der angetreten war, um die Naturstoffforschung zu verdrängen, zu einem komplementären Ansatz geworden (vgl. Lam 2007: 285). Eine andere Quelle degradiert die kombinatorische Chemie zu nichts als einem – höchst effektiven – Hilfsmittel zur Optimierung von Leitstrukturen. Hierbei sei die Fähigkeit, rasch viele ähnliche Verbindungen herstellen zu können, äußerst nützlich; zunächst müssten aber geeignete Ansatzpunkte gefunden werden, z. B. durch den Rückgriff auf Naturstoffe (vgl. Newman und Cragg 2012: 312). Erst dann können kombinatorische Verfahren ihre Stärken entfalten und den chemischen Raum, den Naturstoffe erschließen, synthetisch zugänglich machen. Vermutlich hat *Combichem* auf diese Weise indirekt sogar geholfen, Naturstoffe wieder attraktiver werden zu lassen. Einige der oben angeführten harschen Einschätzungen zum mangelnden Nutzen kombinatorischer Verfahren übersehen folglich deren Beitrag als Hilfsmittel, um Derivate natürlicher Grundstrukturen zu entwickeln. Einige Jahre zuvor hatte die kombinatorische Chemie gleichwohl die Abwendung vieler Firmen von Naturstoffen forciert; die Ressourcen der Industrie wurden für das Hochdurchsatz-*Screening* und die Massenproduktion von Substanzen, die dafür geeignet schienen, in Beschlag genommen. Der Einwand, dass die Naturstoffforschung heute weiter fortgeschritten wäre, wenn Pharmafirmen in diesem Bereich ebenso viel investiert hätten wie in *Combichem* und Hochdurchsatztests, trifft insofern einen wunden Punkt (vgl. Lam 2007: 287). Doch übersieht er, in welchem Maße der mögliche Nutzen sämtlicher Ressourcen von ihrer Anschlussfähigkeit an weitere Forschungsprozesse abhängt. Anders gesagt: In einem Umfeld, in dem ein kalkulierbarer, hoher Durchsatz systematisch privilegiert wurde, hätte es wohl wenig geholfen,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schlicht und einfach mehr für Naturstoffforschung im althergebrachten Sinne auszugeben und dabei weiterhin zunächst Extrakte zu testen. Die Nachteile dieser Vorgehensweise für das Hochdurchsatz-*Screening* liegen schließlich, wie oben gezeigt wurde, auf der Hand. Strukturelle Merkmale von Naturstoffen als Inspiration für synthesechemische Vorhaben zu nutzen, bildet demgegenüber einen Trend, welcher den seit den 1990-er Jahren reorganisierten Prioritäten der Industrie gerecht wird. Daher prognostizieren selbst Autoren, die von der fortgesetzten Schlüsselrolle von Naturstoffen überzeugt sind, dass die Zukunft Derivaten und der diversitätsorientierten Synthese gehöre, also Ansätzen, die den vermeintlichen Gegensatz zwischen Synthese- und Naturstoffchemie zu überbrücken suchen (vgl. Newman und Cragg 2012: 330).

Das Unternehmen folgt somit einem aktuellen Trend, wenn es Naturstoffe als Grundlage für *libraries* nutzt. Ein leitender Mitarbeiter betonte dies explizit: „Meiner Meinung nach ist das, was wir als [Name des Derivate-Programms; Anm. KA] verkaufen, genau dasselbe wie DOS“ (X1, 24.4.2014, P557). Was unter *diversity-oriented synthesis* verstanden wird, geht dabei über die Herstellung einzelner Derivate hinaus: „Auf jeden Fall machen wir nicht nur simple Derivate, sondern richtige Chemie rund um die *Core*-Strukturen“ (ebd.). Mithilfe ganzer *libraries* von Derivaten wird die strukturelle Diversität, die über Naturstoffe zugänglich ist, nicht nur in unzählige abgeleitete Verbindungen aufgefächert; vielmehr wird sie durch gezielte synthesechemische Bearbeitung in Bahnen gelenkt, die den Weg für ihre medizinalchemische Optimierung ebnen. So wird z. B. die *drug-likeness* von Derivaten gesteigert, indem diese an bestimmte physikochemische Parameter angepasst werden. Als Motto kann der Titel eines Artikels zur Synthese abgewandelter Naturstoffe dienen: „Copy, Edit, and Paste“ (Gademann 2015). Wie sehr die synthetisierten Derivate sich untereinander ähneln und wie eng sie an Naturstoffe als *templates* angelehnt sind, variiert dabei von Fall zu Fall. Durch die Bemühung, die Vorzüge synthetischer Verfahren mit der Diversität von Naturstoffen zu verbinden, führe das Unternehmen, so der Geschäftsführer in einem Branchenmagazin, eine mitunter verschmähte Ressource gleichsam durch die Hintertür wieder in die Industrie ein (vgl. X8, 2014, P561). Zu diesem Zweck biete es Naturstoffe „teilsynthetisch aufgewertet“ an; also nicht ausschließlich in Form isolierter Reinsubstanzen, sondern ebenso „den Bedürfnissen der Medizinalchemie entsprechend optimier[t]“ (ebd.). Synthetisch „aufgewertete“ *libraries* sollen Kunden ganze Entwicklungsschritte abnehmen, indem sie deren Programme zur diversitätsorientierten Synthese ergänzen oder ersetzen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Bedenkt man, in welchem Kontext und mit welchen Zielen Pharmafirmen Substanzen erwerben, wird vor diesem Hintergrund klar, dass Naturstoffe in einer weiteren Hinsicht keinen Nachteil darstellen dürfen: Zahlreiche Anbieter stehen in Konkurrenz zueinander und sind allesamt von wenigen Großkunden abhängig. Deren Interesse richtet sich auf bereits optimierte Leitstrukturen oder wenigstens mit *Screening*-Verfahren kompatible Verbindungen; folglich gilt es sicherzustellen, dass Naturstoffe bzw. Derivate im direkten Vergleich zu konkurrierenden Produkten keine übermäßigen Nachteile aufweisen. Denn das Alleinstellungsmerkmal des Unternehmens – eine große Sammlung reiner Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur – kann in ein Hindernis umschlagen, wenn Kunden andere Kriterien höher gewichten als die chemische Diversität und Komplexität von Substanzen. Derzeit profitiere das Unternehmen davon, dass komplexe Verbindungen, so ein Mitarbeiter, wieder gefragter seien; in der Arzneimittelforschung komme man inzwischen von den „reinen großen Zahlen weg“ (X1, 16.1.2015, P563). Das heißt allerdings nicht, dass mit *High-throughput-Screening* und kombinatorischer Chemie assoziierte Ziele – z. B. das, die Effizienz der Forschung und deren *Output* messbar zu steigern – irrelevant geworden wären. Ganz im Gegenteil: Dieselben Prinzipien werden nun auf die Naturstoffforschung übertragen. Hochdurchsatz-Verfahren bleiben als Mittel zur Wirkstoffentdeckung unverrückbar privilegiert. In dem Maße, in dem isolierte Reinsubstanzen damit kompatibel sind, können sie vom Trend zu chemischer Komplexität profitieren – doch nur unter dieser Voraussetzung. Die Pharmaindustrie beabsichtigt keineswegs, ihre erst in den frühen 1990-er Jahren mit großem Aufwand reorganisierten Forschungsprozesse erneut umzugestalten, um eine begrenzte Anzahl an komplexen Verbindungen besser untersuchen zu können. Selbst dann, wenn ausdrücklich Interesse an neuen Naturstoffen besteht, ist es wahrscheinlich, dass Kunden darauf verzichten, wenn die damit einhergehenden Hürden zu groß erscheinen. Anbieter müssen Naturstoffe in einer Form bereitstellen, die möglichst reibungslos mit der weiteren Forschung kompatibel ist; andernfalls haben sie schlechte Chancen, Abnehmer zu finden: „Scarce bioactive naturally occurring substances are of special interest because they are likely to remain unexplored unless they become readily available through laboratory techniques“ (Nicolaou 2014b: 1043). Ist diese Bedingung erfüllt, können Naturstoffe als Beimischung zu Substanzbibliotheken gefragt sein; auch in dieser Hinsicht ist die Nachfrage der Industrie opportunistisch (siehe Abschnitt 2.2).

Die aus dem Rückzug von *Big Pharma* aus der Naturstoffforschung resultierende Lücke haben viele Anbieter genutzt, um sich auf einzelne Vorge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

hensweisen zu spezialisieren; das Spektrum an Ansätzen hat sich ausdifferenziert. Die Spielräume kleiner Anbieter sind durch die Art und Weise, wie die pharmazeutische Forschung über diverse Akteure hinweg organisiert ist, freilich eng umgrenzt. Das Unternehmen ist einer dieser Nischenanbieter; als solcher hat es keine andere Wahl, als auf die Anforderungen der Kundschaft einzugehen. Das Leitmotiv seines Geschäftsmodells ist, dass Naturstoffe in keinerlei Hinsicht einen Nachteil darstellen sollen. Denkt man die Metapher von Naturstoffen als *ugly ducklings* weiter, passt sie noch besser als oben erläutert (siehe Abschnitt 2.1): Mit etwas mehr Geduld und Aufwand kommen Vorzüge zum Vorschein, wo auf den ersten Blick Nachteile vorzuherrschen schienen.

3.3 Reine Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur als Kern des Geschäftsmodells und praktische Angelegenheit

Der erste Bearbeitungsschritt, den die von mir gesammelten Pflanzenteile durchliefen, nachdem sie einige Wochen lang, in verschiedene Kartons aufgetrennt, getrocknet waren, bestand in der Extraktion. Der zuständige Kollege, ein jovialer, ansteckend gut gelaunter, seit Jahren in dem Unternehmen tätiger Mitarbeiter, beantwortete meine naiven Fragen in Seelenruhe, während er damit beschäftigt war, Pflanzenmaterial, das er zuvor klein gemahlen hatte, in großen Bottichen mit Methanol zu übergießen, Proben sorgfältig abzuwiegen, seine Messergebnisse mit meiner zweifelhaften, aber gut gemeinten Hilfe in Datenbanken einzutragen oder Extrakte im Rotationsverdampfer zu konzentrieren. Nebenbei kommentierte er den Alltag im Unternehmen mit trockenem Humor. Über den Leiter der Forschungsabteilung sagte er, dieser könne „nicht mal eine Mohrrübe essen, ohne an die Inhaltsstoffe zu denken“ (X6, 9.11.2011, P146). Er meinte dies nur halb im Scherz, doch wollte er seine Aussage nicht als kritischen Einwand gegen die übermäßige Engführung komplexer Phänomene verstanden wissen, sondern, ganz im Gegenteil, als Ausdruck seiner Wertschätzung: Sein Kollege verfüge über so viel Erfahrung und Wissen, dass er nur staunen könne. Dieser wiederum meinte, Jahre später auf diese Bemerkung angesprochen – obwohl nicht einmal zur Sprache gekommen war, über wen wir uns damals unterhalten hatten: „Wer immer das über mich gesagt hat, hat wohl Recht“ (X1, 30.5.2015, P564). Er hatte sich in dieser Beschreibung auf Anhieb wiedererkannt.

Die Anekdote veranschaulicht, in welchem Maße der in Kapitel 2 allgemein erläuterte molekulare Reduktionismus eine Prämisse des Geschäfts-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

modells bildet. Andere KollegInnen erzählten von Erlebnissen, die auf ähnliche Einstellungen verwiesen: Ein für die Trennung und Isolierung von Substanzen verantwortlicher Chemiker berichtete von einer Familienfeier, bei der die anwesenden Kinder mit Eibenzweigen spielten, die zur Dekoration aufgehängt waren – während er vor seinem inneren Auge stets die Strukturformeln der giftigen Inhaltsstoffe der Eibennadeln sah (vgl. X11, 23.9.2011, P220). In welchem Maße die Fokussierung auf Molekülstrukturen nicht nur Selbstbilder prägt, sondern sich ebenso in – teils beeindruckenden – Kenntnissen und Fertigkeiten widerspiegelt, zeigte sich u. a., als ich bei der Analyse von NMR-Spektren zuschaute: So gut es ging, versuchte ich, den Erläuterungen des Mitarbeiters zu folgen, der sich nach Kräften bemühte zu erklären, was er – den mehrere KollegInnen übereinstimmend als „genialen“ Strukturaufklärer beschrieben hatten (u. a. X1, 2.2.2012, P37) – in den Spektren sehen konnte, welche Punkte und Kurven im Diagramm also welche Zusammenhänge zwischen Atomen wiedergaben. Allzu viel verstand ich freilich nicht. Der Leiter des Forschungsbereichs hingegen erkannte in den Spektren aussagekräftige Muster, als er kurz in das Büro seines Kollegen kam: Er warf über dessen Schulter hinweg einen Blick auf das gerade auf dem Bildschirm sichtbare NMR-Spektrum und meinte sofort, das sehe ja interessant aus – die Verbindung sei wohl bitter, da sie ein typisches Molekülfragment enthalte, das meist für bitteren Geschmack sorge (vgl. X1 & X12, Feldnotizen 10.1.2012, P246).

Im Folgenden möchte ich betrachten, wie diese Prämisse in Aussagen von MitarbeiterInnen, alltäglichen Praktiken sowie geschäftlichen Strategien zum Ausdruck kommt und in welchen Zusammenhängen dies geschieht. Dabei geht es um zweierlei Aspekte: Einerseits um den erläuterten molekularen Reduktionismus als Kern des Geschäftsmodells; andererseits um die in Alltagspraktiken wirkmächtige Fokussierung auf die Reinheit von Substanzen in der Naturstoffforschung, deren Status als Teilgebiet der Chemie vor diesem Hintergrund klar ersichtlich wird.

3.3.1 Molekularer Reduktionismus als Kern des Geschäftsmodells

Wie zeigte sich die Fokussierung auf Molekülstrukturen während meiner Feldforschung? Schon bei meinem ersten Besuch vor Ort wies mich der Geschäftsführer indirekt auf diese Engführung hin: Im Gespräch mit ihm und dem Leiter der Forschungsabteilung hatte ich – mit einiger Nervosität – versucht, mein Forschungsinteresse zu erläutern; mein Ziel war, möglichst verständlich zu sein und zugleich niemanden vor den Kopf zu sto-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ßen, schließlich hing für mich viel vom Ausgang der Unterhaltung ab. Meine Sorgen sollten sich als unbegründet erweisen; meinen Gesprächspartnern wurde nicht ganz klar, worauf mein Projekt hinauslaufen sollte, doch stuften sie meine Fragen offenbar nicht als bedrohlich oder allzu lästig ein. In einer anderen Hinsicht wurde ich allerdings vor überzogenen Erwartungen gewarnt: Gemessen an meinen späteren Einsichten zum Geschäftsmodell bezogen sich meine Fragen stark auf die verwendeten Biomaterialien. Der Geschäftsführer gestand demgegenüber ein, dass unter den Beschäftigten in Bezug auf ihr Bewusstsein, Substanzen zu nutzen, die zuvor Bestandteile oder Stoffwechselprodukte von Lebewesen gewesen waren, „Entfremdung" oder gar Gleichgültigkeit vorherrsche. Ich sollte mir den Arbeitsalltag, so betonte er, keinesfalls „zu romantisch" vorstellen: „Es wird nicht lange mit Pflanzen gearbeitet". Stattdessen werde angestrebt, möglichst frühzeitig „künstliche Forschungsobjekte" zu gewinnen, die in Standardverfahren verwendet werden können (X8, 15.8.2011, P194). Als paradigmatische „künstliche Forschungsobjekte" dienen isolierte Substanzen, deren Charakteristika konsequent auf ihre Molekülstrukturen zurückgeführt werden. Folglich geht es an dieser Stelle weniger um persönliche Überzeugungen im Hinblick darauf, was die Eigenschaften von Biomaterialien prägt. Ausschlaggebend ist, welche Möglichkeiten, auf eine Reihe praxisbezogener Fragen zu reagieren, der Ansatz des Unternehmens zulässt.

Die zentrale Rolle von Naturstoffen mit definierter Molekülstruktur kennzeichnet das gesamte Geschäftsmodell. Dies spiegelt sich auf operativer Ebene in rekurrenten Verfahren wider, durch die Extrakte und Fraktionen immer feiner aufgetrennt und analysiert werden. Unbrauchbare und unerwünschte Bestandteile und Proben werden nach und nach aussortiert, bis nur noch – im Idealfall neue, nicht redundante – Reinsubstanzen übrig sind. Nicht zufällig erinnert diese Vorgehensweise an ein Motto, mit dem die angebotenen Leistungen beworben werden: Das Heu verbrennen, um die Nadel zu finden. Einzelverbindungen bilden die Nadeln, die es zu entdecken und aufzubereiten gilt; auf eine Art und Weise, die, um im Bild zu bleiben, Kunden die Mühe erspart, selbst den Heuhaufen durchwühlen zu müssen.

Da die Pharmaindustrie, wie oben erläutert, Einzelverbindungen mit geklärter Molekülstruktur bevorzugt, ist die Vorgehensweise des Unternehmens ein durchaus plausibler Ansatz – obgleich es zunächst kontraintuitiv erscheinen mag, isolierte Naturstoffe unabhängig von ihrer Bioaktivität zu verkaufen. Wenn die Verfügbarkeit von Einzelverbindungen in reiner Form eine Voraussetzung dafür bildet, dass sie für Pharmafirmen über-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

haupt infrage kommen, wird aber verständlich, in welchem Maße der Markt für Bestandteile von Biomaterialien davon geprägt ist, wie gut diese an die in der Industrie üblichen Forschungsprozesse angepasst sind. Das Unternehmen folgt insofern den Prioritäten seiner Kundschaft, besser gesagt: Das Geschäftsmodell stellt eine unter diversen möglichen Reaktionen auf deren Präferenzen dar; eine andere Option – mit höheren Chancen und Risiken – wäre es, weniger auf einen hohen Durchsatz zu achten und dafür zu versuchen, Wirkstoffe eigenständig bis in die klinische Phase weiterzuentwickeln.

Zugleich handelt es sich bei der Fokussierung auf Reinsubstanzen um mehr als eine pragmatische Orientierung an feststehenden Wünschen der Pharmaindustrie: Über die Nachfrage seitens der Kunden sowie die Nachteile von Extrakten hinaus ist das Bekenntnis zu Einzelverbindungen als Bezugspunkt jeglicher Bioaktivität als handlungsleitende epistemologische Grundannahme im Geschäftsmodell verankert. In einem langen Gespräch mit dem Leiter der Forschungsabteilung – viele KollegInnen waren im Urlaub, weshalb er nicht viel zu tun hatte und froh um Ablenkung war – ging es um die Hintergründe seiner Arbeit. Ich fragte u. a. nach der Ausrichtung auf *pure compounds*, die mir in sämtlichen Tätigkeitsfeldern aufgefallen war:

> I: Ich meine, sogar im *Food*-Bereich wollt Ihr ja nicht Extrakte verkaufen, sondern reine Verbindungen, die dann, wie Du sagtest, Geschmack modifizieren oder sowas?
> X1: Ja! Jein! Äh, unser Ansatz ist, die *Screening*-Tätigkeit mit Reinsubstanzen zu machen, also dass man wirklich weiß, welche Substanz für einen bestimmten Effekt wirksam ist. Das heißt aber nicht, dass am Ende die Substanz im Produkt landen muss. Also gerade im *Food*-Bereich oder im Kosmetikbereich ist es so, dass man weiß, diese Substanz ist aktiv, aber aus unterschiedlichen Gründen will man keine Reinsubstanz im Produkt später drin haben, sondern einen Extrakt, der diese Reinsubstanz enthält (X1, 11.1.2013, P43).

Selbst dann, wenn Extrakte gefragt sind, wird nach Reinsubstanzen gesucht, die spezifische Effekte verursachen. Anschließend entwickelt das Unternehmen passende Extraktionsverfahren, um sicherzustellen, dass eine zuvor identifizierte Verbindung in der geforderten Konzentration enthalten ist; weitere Schritte übernimmt es ausdrücklich nicht:

> X1: Den Extrakt selber würden wir sicherlich nicht in großen Mengen herstellen. Möglicherweise suchen wir jemanden, der das machen würde, aber den Weg von der Reinsubstanz wieder zu einem geeigneten

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Extrakt zurück, den machen wir schon. Also wir entwickeln dann halt Verfahren, die günstig sind, um die Substanz in ausreichender Menge überhaupt drin zu haben, und das machen wir dann schon (ebd.).

Für die Produktion von Extrakten in großem Maßstab fehlen nicht nur die erforderlichen Großanlagen. Vielmehr stehen anderweitige Kompetenzen und Ziele im Vordergrund, vor allem die Isolierung von Naturstoffen mit konstant hohem Durchsatz. Dabei werden je Verbindung im Normalfall nur ca. 100mg gewonnen; die Mengen, die gehandhabt werden, bleiben überschaubar. Dauerhaft größere Quantitäten einzelner Substanzen oder Extrakte herzustellen, gehört nicht zum Angebotsspektrum; selbst Großaufträge umfassen selten mehr als die einmalige Lieferung bzw. Nachbestellung von Naturstoffen im zweistelligen Grammbereich. Zudem beruhen viele Leistungen direkt auf Forschungsergebnissen oder bestehen aus nichts als Daten bzw. Protokollen. Die Wertschöpfung ist stark wissens- und informationsbasiert und lässt sich nicht immer darauf zurückführen, wie viel Gramm oder Milligramm bestimmter Materialien verkauft werden. Extrakte entwickelt das Unternehmen mithin, indem es, wie oben erläutert, „den Weg von der Reinsubstanz wieder zu einem geeigneten Extrakt zurück[verfolgt]". Einzelverbindungen zu isolieren, ist nichts als eine wiederholt durchgeführte Auftrennung, also kein gänzlich anderer Vorgang als eine Extraktion; dass der Weg in beide Richtungen gangbar ist, liegt nahe: Ausschlaggebend sind Anzahl und Auflösung der Trennungsschritte. Biomaterialien weniger fein aufzutrennen und stattdessen Extrakte mit einem bestimmten Gehalt einzelner Inhaltsstoffe zu nutzen, impliziert indes, dass zuvor ermittelte Effekte von Reinsubstanzen verwässert werden. Im Pharmabereich betrifft dies ohnehin nur Hersteller pflanzlicher Arzneimittel:

> X1: Infrage kommt das [nur] für Phytopharma-Firmen und da laufen auch gerade Gespräche mit einer großen Phytopharma-Firma, wo wir eben genau diesen Weg gehen. Da haben wir aktive / also Aktivitäten zu bestimmten Reinsubstanzen und bei denen wird's aber so sein, die wollen einen Extrakt haben! Da sind wir auch ganz optimistisch, dass da in den nächsten Monaten was passiert (ebd.).

Auch in diesem Fall werden somit Einzelverbindungen gewonnen und getestet – eine bewusste Entscheidung zugunsten der als privilegiert erachteten molekularen Bezugs- und Eingriffsebene. Der Weg zurück zu Extrakten ist demgegenüber optional und wird nur auf besondere Nachfrage hin beschritten:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> I: [S]elbst wenn Ihr dann gegebenenfalls aus einem Extrakt was entwickelt […], dann kommt Ihr auf den Extrakt immer über Wirkungen von Reinsubstanzen, oder?
> X1: Normalerweise, normalerweise ja.[83] […] [D]as ist praktisch das Geschäftsmodell und auch irgendwo das Alleinstellungsmerkmal. Also, es gibt Extrakte schon auch an vielen anderen Stellen zu kaufen, und Naturstoffe eben nicht (ebd.).

Die Nische, die sich das Unternehmen geschaffen hat, ist um Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur herum organisiert, die je nach Bedarf auf verschiedene Weise ökonomisch produktiv gemacht werden können – mal als über den Katalog angebotene Naturstoffe, mal im Rahmen einer gröberen Trennung von Rohmaterialien, mal durch zusätzliche Diversifizierung mithilfe der Herstellung von Derivaten.

Welche Charakteristika des Geschäftsmodells und der alltäglichen Arbeitsroutinen rechtfertigen es darüber hinaus, von molekularem Reduktionismus zu sprechen? Bedenkt man, wie systematisch und durchorganisiert der Aufbau von Biomaterialien auf darin enthaltene Verbindungen und deren Molekülstrukturen enggeführt wird, scheint es angemessen, in einem nicht oberflächlichen Sinne von molekularem Reduktionismus zu sprechen – obgleich eher in prozessbedingter als in epistemologischer oder ontologischer Hinsicht, um Strassers Terminologie aufzugreifen. Eigenschaften *des Ganzen* zu erklären oder zu untersuchen, indem man auf einzelne Bestandteile zurückgreift, ist zweitrangig, sofern nicht in Ausnahmefällen ein Kunde Interesse an einem Extrakt hat. Stattdessen ist die Praxis auf Einzelverbindungen verengt, als Bezugspunkt wie auch als Ziel, auf das hin sämtliche Prozesse optimiert werden. Insbesondere geht es darum, wie der von vornherein fixe Endpunkt – Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur – effektiv und zuverlässig erreicht werden kann.

Wie Einstellungen und Annahmen, die ich unter dem Schlagwort „molekularer Reduktionismus“ fasse, im Arbeitsalltag zutage treten, lässt sich mithilfe von Flecks Erläuterungen zu Denkstilen in der wissenschaftlichen Praxis nachvollziehen. Flecks begriffliches Instrumentarium hilft, Aspekte zusammenzudenken, die von der Einübung von Handgriffen und dem spezialisierten Gebrauch von Instrumenten über elaborierte Sequenzen typischer Tätigkeitsschritte bis zu abstrakten Denkmustern und Theorien reichen. Es ist kein Zufall, dass Rose sich auf Fleck beruft, um den „molecu-

83 Im *Food*-Bereich werden nicht nur Reinsubstanzen getestet, sondern auch Fraktionen (siehe Abschnitt 3.1.5).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lar gaze“ der heutigen Lebenswissenschaften als Kernelement eines Denkstils zu beschreiben (2007a: 5f.). Fleck definiert seinen zentralen Begriff wie folgt:

> Wir können also *Denkstil als gerichtetes Wahrnehmen, mit entsprechendem gedanklichen und sachlichen Verarbeiten des Wahrgenommenen, definieren*. Ihn charakterisieren gemeinsame Merkmale der Probleme, die ein Denkkollektiv interessieren; der Urteile, die es als evident betrachtet; der Methoden, die es als Erkenntnismittel anwendet. […] Er wird zum Zwange für Individuen, er bestimmt „was nicht anders gedacht werden kann“ (2006: 130).

Die Einführung in das, was er angesichts der „soziale[n] Bedingtheit jedes Erkennens“ (ebd.: 53) als „Denkkollektiv“ bezeichnet, ist im wörtlichen Sinne „eine Hineinführung, ein sanfter Zwang. […] Die organische Abgeschlossenheit jeder Denkgemeinde geht parallel einer stilgemäßen Beschränkung der zugelassenen Probleme: es müssen immer viele Probleme unbeachtet oder als unwichtig oder sinnlos abgewiesen werden“ (ebd.: 137). Einige der MitarbeiterInnen, mit denen ich sprach, zeigten zumindest auf Nachfrage ein ausgeprägtes Bewusstsein für die Grenzen des verfolgten Ansatzes; ihr Denkstil scheint nicht im selben Maße alternativlos zu sein wie in Flecks Zuspitzung. Im Arbeitsalltag aber blieb sämtliche Aufmerksamkeit auf Reinsubstanzen und deren Molekülstrukturen konzentriert; um Flecks Stichworte aufzugreifen: Die Bandbreite der zugelassenen Probleme wurde stark beschränkt, vor allem aus pragmatischen Gründen. Unbeachtete Fragestellungen wurden nicht als sinnlos oder irrelevant betrachtet; doch die enge Fokussierung auf bestimmte Probleme blieb im Normalbetrieb unhinterfragt, sofern nicht z. B. Störungen in den Abläufen auftraten oder meine naiven Fragen für Irritationen sorgten. Darüber hinaus gab es einige Elemente, die schlechthin „nicht anders gedacht werden“ können, wie es bei Fleck heißt – insbesondere die Prämisse, dass jegliche Bioaktivität auf Interaktionen auf molekularer Ebene basiert.

Denkstile betreffen nicht nur epistemische Bezüge und ihre Inhalte. Robust werden Denkstile nicht zuletzt durch die Einbindung vielfältiger praktischer Beziehungen und Prozesse, falls diese Annahme Fleck nicht zu sehr aus dem Blickwinkel der Praxistheorie oder Akteur-Netzwerk-Theorie deutet. Rose hebt diesen Punkt hervor, wenn er neben Fragestellungen, Aussagen und Argumenten auch Apparate, Modellsysteme und Experimente zu den Merkmalen zählt, die für Denkstile charakteristisch sind (vgl. Rose 2007a: 5f.). Fleck erläutert die „Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache“ – so der Titel seiner klassischen Ab-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

handlung – am Beispiel der später als Wassermann-Reaktion bekannt gewordenen serologischen Methode zum Nachweis der Syphilis; dabei betont er neben der Herausbildung spezifischer Wahrnehmungsmuster die Rolle, die erlernte Fertigkeiten und Geschick beim Durchführen von Experimenten für die Etablierung dieses Verfahrens spielten: Aspekte, die über den Bereich dessen hinausgehen, was gemeinhin als Domäne des Denkens gilt. Im Anschluss an Michael Polanyi ist diesbezüglich oft die Rede von implizitem Wissen, d. h. von kaum explizit verbalisierbaren Wissenspraktiken, die sich nicht auf Basissätze zurückführen lassen (vgl. Jung 2011: 203). Der Begriff des Denkstils ist daher weit zu verstehen und nicht auf den Gehalt von Argumenten, Methoden oder Theorien begrenzt. Folgerichtig unterstreicht Fleck, dass zu jedem Denkstil Anwendungen, Instrumente und Methoden gehören (vgl. 2006: 137). In der Naturstoffchemie hängt die Fokussierung auf Einzelverbindungen z. B. mit Testprozeduren zusammen, die fast ausschließlich mit Reinsubstanzen funktionieren. Auch chemische Strukturformeln stützen Denkmuster, welche Rose einer molekularen Blickweise zuordnet, unabhängig davon, ob sie als *paper tools* oder als mentale Modelle verstanden werden (vgl. Bensaude-Vincent 2008: 51f.; Reinhardt 2012: 286f.; Rose 2007a: 5). Dies gilt ebenso für Software, Datenbanken und Instrumente, welche heutzutage die Strukturaufklärung erleichtern und beschleunigen, z. B. NMR-Spektrometer.

Betrachtet man den Ansatz des Unternehmens als Denkstil, der mit Handlungsroutinen und Organisationsstrukturen gekoppelt ist, ist nicht zu erwarten und auch nicht erforderlich, dass sämtliche Schritte stets aufs Neue durchdacht werden und ihre Hintergründe allen MitarbeiterInnen bewusst sind. Gewohnheiten und Lernprozesse führen, wie Fleck betont, zu selektiver Wahrnehmung und schränken das Spektrum als relevant erachteter Fragestellungen, Probleme und Lösungen ein. So überrascht es nicht, dass viele meiner GesprächspartnerInnen nicht vor Augen hatten, aus welchen Spezies die bearbeiteten Extrakte oder Proben gewonnen worden waren oder woher die Biomaterialien stammten. Für die meisten MitarbeiterInnen handelte es sich einfach um Flüssigkeiten in kleinen Röhrchen, deren Eigenschaften zu ermitteln waren, oder um Diagramme auf Papier oder einem Monitor, die es zu analysieren galt oder auf deren Grundlage eine Auswahl zu treffen war – obgleich auf Nachfrage so gut wie immer eingeräumt wurde, dass Spezifika der Bestandteile von Organismen relevant sein können, z. B. ihre Variabilität oder Matrixeffekte. Angesichts des Zeitdrucks, der im Alltag meist herrschte, blieb ohnehin kaum Gelegenheit, ins Grübeln zu geraten. Zudem setzen zahlreiche Tätigkeiten Expertise und Erfahrung voraus, sind aber stark repetitiv, z. B. die rekur-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

renten Trennungs- und Analyseschritte, für welche die biotische Herkunft von Proben oft gleichgültig ist. Der Kontrast zu meiner Sichtweise liegt auf der Hand: Zu ‚meinen Pflanzen' hatte ich durch die Erlebnisse beim Sammeln und meine ausgiebige Dokumentation eine ganz andere Beziehung aufgebaut, die von Neugier und gerade nicht von Routine geprägt war. Meinem Hauptgesprächspartner blieb der Gegensatz nicht verborgen:

> X1: Ja, da ist eben logischerweise dann auch keine Beziehung von den Leuten zu dem Material, das hatte ich dir ja am Anfang auch schon erzählt. Dass du wahrscheinlich jetzt ganz anders damit umgehst [, ist klar]. Immer wenn du jetzt das Pfaffenhütchen siehst, dann siehst du dich da im Regen die Dinger pflücken (lacht), aber andere haben da eine ganz andere Beziehung zu!
> I: Na, gut, ist ja klar, wenn man da letztlich eine Kiste voll Sachen [hat], die man da irgendwie durchschleusen muss, dann hat man nicht allzu viel Muße, da jetzt drüber nachzudenken.
> X1: Ne!
> I: Oder nur durch Zufall mal oder so.
> X1: Ja, und das ist aber auch unwichtig (X1, 2.2.2012, P37)!

Irrelevant und mitunter gar hinderlich sind Hintergrundkenntnisse und persönliche Bezüge nicht *per se*, sondern für die spezifischen Zwecke, welche einen Großteil der Routinetätigkeiten prägen:

> X1: Wenn jemand die analytischen Daten beurteilt und sagen soll: „Die Pflanze ist es wert, getrennt zu werden, und diese ist es nicht wert, getrennt zu werden", dann ist es dabei nicht wichtig, aus welchem Land die Pflanze kommt und ob ich da vielleicht mal im Urlaub war [...] und die Pflanze an dem wunderschönen Strand wuchs, wo ich noch irgendwelche Erinnerungen dran habe, sondern dann ist es einfach wichtig, was in der Pflanze drin ist.
> I: Der Rest wären dann Anekdoten praktisch, oder?
> X1: Ja [...] / ich kenne das auch, weil ich habe mal Pflanzen in Mittelamerika gesammelt für meine Frau / da hat man eine ganz andere Beziehung dazu, und das ist hier nicht so. Und vielleicht ist das manchmal sogar hinderlich, weil man dann nicht so objektiv rankommt, wenn man diese Beziehung dazu noch hätte. Vielleicht ist das doch besser, wenn man das voneinander trennt (X1, 25.8.2011, P41).

Nur bei manchen Schritten ist es hilfreich, Details zu den Biomaterialien zu kennen; ist die Spezies bekannt, aus der eine Probe entnommen wurde, erleichtert dies z. B. die Strukturaufklärung enorm. Doch auch in diesem

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Fall geht es nicht darum, Dynamiken im Verhältnis zwischen Organismen, Ökosystemen und chemischen Verbindungen auf den Grund zu gehen, sondern um Informationen, die in Tabellen oder Datenbanken verzeichnet sind. Lebewesen auf ihre Bestandteile und diese auf ihren molekularen Aufbau zu reduzieren, geht damit einher, sie aus ökologischen, geografischen und biologischen Kontexten herauszulösen, wie ich später zeige (siehe Abschnitt 4.3).

Von Reduktionismus zu sprechen impliziert indes keineswegs, dass die MitarbeiterInnen jegliche Lebensphänomene eindimensional auf Interaktionen auf molekularer Ebene einschränken würden, wie man vielleicht vermuten könnte. Ganz im Gegenteil: Bei der Sammeltour im Wald nahe seinem Wohnort machte mich der Leiter der Forschungsabteilung z. B. auf Pflanzen, Standorte und ökologische Zusammenhänge aufmerksam, die mir größtenteils unbekannt, ihm aber vertraut waren (vgl. Feldnotizen Sammeltour mit X1, 9.9.2011, P196–200). Während wir an einem feuchtwarmen Spätnachmittag im September im Nieselregen durch das Unterholz am Waldrand stapften und von den Stichen winziger Gnitzen übersät wurden, erläuterte er mit Liebe zum Detail im Jahresverlauf wechselnde Vegetationsmuster und fragte mich immer wieder, ob ich diese oder jene Pflanzen kannte; ich kam mir beschämend unwissend vor und erkannte nicht einmal wild wachsende Möhren. Zuvor hatten wir mit dem Auto zielgenau größere Populationen diverser Pflanzen aufgesucht und dabei mitunter spontane Zwischenstopps eingelegt, wenn irgendwo etwas Unerwartetes zu sehen war. Möglich war dies, weil der Mitarbeiter die Flora und Fauna ‚seines‘ Walds, in dem er als passionierter Hobbyornithologe häufig unterwegs war, bestens kannte. Wir sammelten in erster Linie Pflanzen, auf die er vor dem Hintergrund chemotaxonomischer Kenntnisse im Voraus ein Auge geworfen hatte, z. B. solche aus der Familie der Korbblütler, die für vielfältige Inhaltsstoffe bekannt ist. Darüber hinaus war für die Auswahl von Spezies und Standorten Wissen um ökologische Dynamiken hilfreich: Wann immer dies möglich war, suchten wir für jede Spezies nach mehreren Individuen sowie verschiedenen Standorten, idealerweise üppig bewachsenen, um bei Bedarf nachsammeln zu können. Sofern ausreichend Material vorhanden war, bemühten wir uns, die Proben einzelner Sträucher bzw. Bäume getrennt zu halten; unterschiedliche Pflanzenteile – Blätter, alte und junge Äste, Früchte, wenn möglich, auch Wurzeln – sammelten wir ohnehin separat, da sie häufig nicht dieselben Verbindungen enthalten. Wir berücksichtigten also möglichst viele der Faktoren, die für Variabilität in den Inhaltsstoffprofilen von Proben sorgen können. Ökologische Zusammenhänge waren von Belang, wurden

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

aber darauf verengt, wie sie sich in variierenden Einzelsubstanzen widerspiegeln können.

Dass dies als praxisrelevant erachtet wurde, zeigte sich wenig später: Besonders neugierig war der Mitarbeiter auf die Inhaltsstoffe des Pfaffenhütchens, einer Giftpflanze, deren Früchte im Herbst reif sind. Daher hatte er etwas später erneut Früchte, Zweige und Blätter von einem anderen Standort gesammelt; er hatte sie separat gelagert und zur Trennung gegeben, da ihre Konsistenz anders zu sein schien. Im Nachhinein, so berichtete er, hätte man aber „alles zusammenpacken" können, da sich in der Analyse kaum Differenzen zwischen den zu verschiedenen Momenten gesammelten Proben zeigten (X1, 11.11.2011, P63). Sein Beschluss, die Materialien separat zu bearbeiten, bezog sich wie die Beurteilung der Analyseresultate auf Prozesse bzw. Strukturen auf molekularer Ebene. Angesichts dessen war es plausibel, davon auszugehen, dass der Erntezeitpunkt einen Unterschied machen könnte, laufen doch zur Zeit der Fruchtreife besonders viele chemische Reaktionen in Pflanzen ab.

Im Hintergrund derartiger Überlegungen zu Biomaterialien und ihren Bestandteilen wird stets das Spannungsverhältnis zwischen Reduktion und Komplexität verhandelt. Nützliche Erläuterungen hierzu finden sich in einer wissenschaftssoziologischen Studie, in der Brian Wynne untersucht, wie diese Spannung in Diskursen über die heutigen Lebenswissenschaften zum Tragen kommt. Zu den typischen diskursiven Markern für Komplexität zählt er u. a. „interconnectedness of ‚distant' entities", „unpredictable change", „emergence" und „the intrinsic likelihood of lack of control" (2005: 81f.). Daran gemessen seien Fragen, Resultate und Probleme der Genomforschung in öffentlichen Diskursen oftmals auf reduktionistische Weise repräsentiert; hierbei blieben zahlreiche Aspekte ausgeblendet, die Lebensprozesse charakterisierten, insbesondere emergente Vorgänge, die sich Bemühungen um Prognostizier- und Kontrollierbarkeit entzögen (vgl. ebd.: 86). Im Fall des Unternehmens steht nicht die diskursive Berufung auf bestimmte Schlagwörter im Vordergrund; es geht um praktische Fragen: In Bezug auf welche Charakteristika sind Komplexität und Variabilität gefragt und auf welcher Ebene wird versucht, sie möglichst zu begrenzen? Und wie können Reduktionsverfahren effektiv und verlässlich in die Naturstoffforschung eingebunden werden? Die Kriterien, die in der Praxis verhandelt werden, ähneln zum Teil denjenigen, die Wynne in seiner Diskursanalyse herausarbeitet. Dass dabei Dynamiken, in denen sich die Komplexität des Lebens manifestiert, unberücksichtigt bleiben, überrascht keineswegs. Schließlich besteht das Geschäftsmodell gerade darin, die Komplexität des Aufbaus von Lebewesen auf molekulare Strukturen zu reduzie-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ren und deren Vielfalt zu erschließen – unter Absehung von allen weiteren Dimensionen. Angesichts dessen geht es nicht darum, eine Wahl zwischen entweder Komplexität oder Reduktion zu treffen. Folgt man Wynne, liegt es nahe, die Perspektive zu wechseln: Komplexe Phänomene sollten – so betont Wynne mit Verweis auf die WissenschaftssoziologInnen John Law und Annemarie Mol – nicht als gegebene Objekte betrachtet werden, sondern als „*outcomes* of practical knowledge-production practices rather than their prior essential givens“ (2005: 82). Dasselbe gilt für ihr vermeintliches Gegenstück, reduktionistische Praktiken; Law und Mol unterstreichen dies in der Einleitung zu ihrem Sammelband *Complexities: Social Studies of Knowledge Practices*:

> [T]he question no longer is, Do we simplify or do we accept complexity? It becomes instead a matter of determining *which* simplification or simplifications we will attend to and create and, as we do this, of attending to what they foreground and draw our attention to, as well as what they relegate to the background (2002: 11).

Auf mein Fallbeispiel übertragen ist die Frage somit nicht, ob ökologische oder biologische Vorgänge durch den gewählten reduktionistischen Ansatz adäquat repräsentiert werden. Entscheidend ist, wie Wechselbeziehungen zwischen Komplexität und Reduktion etabliert werden und ob es gelingt, daraus für die Forschung Nutzen zu ziehen. Biologische Diversität aufgrund zeitlicher oder räumlicher Variabilität unterhalb der Speziesebene ist vor diesem Hintergrund ein Mittel zum Zweck – d. h. eine potenzielle Quelle chemischer Diversität – wie auch ein Hindernis für die Reproduzierbarkeit von Resultaten. Wie man damit umgeht, ist in erster Linie ein praktisches Problem:

> X1: [B]ei Pflanzen kommt es halt immer wieder vor, wenn man unterschiedliche Herkünfte untersucht, dass unterschiedliche Substanzen drin sind.
> I: Das habt Ihr ja letztlich auch mehr oder weniger implementiert in eurer Arbeit? […] Indem ihr, wie […] bei dem Pfaffenhütchen […] das aus Deinem Garten irgendwo Ende Oktober Gesammelte nicht mit dem vermischt habt, was wir /
> X1: Ja, obwohl die ja praktisch gleich aussahen! Also das war nicht so wirklich unterschiedlich.
> I: Ach so, du meinst, vom Ergebnis sahen die dann gleich aus?
> X1: Ja! Also man war da erstmal vorsichtig, genau, und das ist auch eigentlich richtig, obwohl ich dann gesagt habe: „Das kann man jetzt zusammenkippen“! (lacht) Aber eigentlich ist es richtig. Man soll da

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> schon vorsichtiger sein, gerade, wenn da ein Monat dazwischen ist, bei der Erntezeit kann das schon ein Unterschied sein, und wenn die jetzt eben aus unterschiedlichen Regionen kommen, kann es völlig unterschiedlich aussehen. Aber genauso gut stellt man manchmal fest: Egal, wo eine Pflanze herkommt, bei bestimmten Pflanzen sehen alle gleich aus, wenn sie zu derselben Art gehören, egal, wo der Extrakt herkommt (X1, 2.2.2012, P39).

Schwankungen bezüglich der in einigen Proben enthaltenen Naturstoffe werden so auf dieselben Mechanismen zurückgeführt wie die Stabilität der Substanzprofile anderer Proben. Komplexe Dynamiken, die Standortbedingungen, Ökosysteme, Populationen und deren zeitliche Fluktuationen betreffen, gelten in dem Maße als relevant, in dem sie sich in Prozessen auf molekularer Ebene niederschlagen. Dass es bei Substanzen, die in geringer Konzentration enthalten sind, schwerfallen kann, sie erneut zu isolieren, ist insofern nichts als eine Frage der Wahrscheinlichkeit:

> X1: [Das] [i]st halt schwieriger bei Nebenverbindungen, weil es da natürlich immer sein kann, dass man einen bestimmten Zeitpunkt gerade abpassen muss, in dem man die Pflanze dann erntet und damit ja praktisch den Stoffwechsel unterbricht, und man da jetzt irgendwelche Zwischenstufen hat, die eigentlich vorgesehen sind, dass sie noch weiter umgesetzt werden, und die eben dann erwischt, und beim nächsten Mal erwischt man sie nicht (ebd.).

Oft gelingt es aber, Substanzen erneut zu gewinnen. In vielen Fällen sind Analyseergebnisse reproduzierbar und Naturstoffe als Waren nachlieferbar: „[M]an hat schon eine gewisse Chance, die Substanz, die man einmal isoliert hat, nochmal zu finden, und in vielen Fällen funktioniert das auch. Gerade bei den Hauptverbindungen klappt das normalerweise“ (ebd.). Sind Substanzen ausverkauft, müssen sie bei Bedarf nachisoliert werden; dafür ist es unverzichtbar, einmal gewonnene Verbindungen in den entsprechenden Biomaterialien ‚wiederfinden‘ zu können. Naturstoffe zuverlässig in gleichbleibender Zusammensetzung bereitstellen zu können, ist ein zentrales Qualitätskriterium und zugleich eine große Herausforderung. Denn Pflanzen und Mikroorganismen sind nur bedingt verlässliche Quellen spezifischer Inhaltsstoffe, wie der Anthropologe Ayo Wahlberg im Hinblick auf die zeitgenössische Phytomedizin betont: „[P]lants are considered ‚living laboratories‘ yet ones that are notoriously inconsistent in the production of active ingredients“ (2008: 40). Folglich sei, so ein Professor für pharmazeutische Biologie, die „Chargenkonstanz von pflanzlichen Produkten […] das größte Problem, was die Hersteller haben“; es müsse

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sichergestellt sein, „dass man zu jeder Zeit immer dasselbe in dem Präparat hat“ (X13, 25.10.2011, P27). Um zu überprüfen, ob verschiedene Chargen eine fixe Qualität aufweisen, dienen – angesichts des geschilderten Reduktionismus wenig überraschend – Molekülstrukturen als ausschlaggebende Referenz. Die Risiken, welche mit der Variabilität von Biomaterialien einhergehen, lagern Pharmafirmen dabei meist an Nischenanbieter aus, von denen sie Produkte erwerben, deren konstante Zusammensetzung sie zur Voraussetzung machen. Dieser Anforderung muss das Unternehmen gerecht werden, wenn es Abnehmer finden will.

Die Orientierung an Präferenzen der Kundschaft bietet allein freilich keine hinreichende Erklärung dafür, in welchem Maße die Fokussierung auf Reinsubstanzen das Geschäftsmodell prägt. Selbst dann, wenn Extrakte gefragt sind, werden zunächst einzelne Verbindungen isoliert und analysiert. Die Annahme ist stets: Identifizierbare Inhaltsstoffe sind das, was für sämtliche Eigenschaften von Biomaterialien verantwortlich ist und sich zu Waren machen lässt. Alle Prozesse sind daher organisatorisch, ökonomisch, epistemologisch und technisch-infrastrukturell auf die Isolierung reiner Naturstoffe und die Bestimmung ihrer Strukturformeln ausgerichtet – mit hohem Durchsatz, unter Absehung von anderen Merkmalen und nur so genau wie nötig. Biomaterialien systematisch auf ihre Zusammensetzung auf molekularer Ebene zu reduzieren, stellt in epistemologischer wie in pragmatischer Hinsicht die entscheidende Prämisse aller Tätigkeiten des Unternehmens dar.

3.3.2 Reinigungspraktiken und ihre Hintergründe

Mithilfe der NMR-Spektroskopie werden nicht nur Molekülstrukturen geklärt. Zudem wird ermittelt, ob es sich überhaupt um Einzelverbindungen handelt; stellt sich heraus, dass vermeintlich vollständig aufgetrennte Feintrennungen noch Gemische darstellen, steht eine weitere Trennung an. Ich begleitete den zuständigen Mitarbeiter bei der Analyse der Proben, die aus ‚meinen Pflanzen‘ – mittlerweile ein geflügelter Ausdruck im Unternehmen – isoliert worden waren und bemühte mich, seinen Erklärungen zu folgen; welche Punkte in den Spektren bestimmte Zusammenhänge zwischen Atomen widerspiegelten, leuchtete mir nicht auf Anhieb ein. Ich notierte mir gleichwohl, wie er die Feintrennungen einschätzte. Mit einer Probe war er gar nicht zufrieden: Im NMR-Spektrum sei „ein ganzer Wald von Signalen“ zu sehen statt klarer Muster. Mit den Worten, das sei „zu dreckig“, markierte er in der Excel-Tabelle, in welche er die Ergebnisse ein-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

trug, dass die Probe zur Nachtrennung geschickt werden musste: Das Problem war ihre mangelnde Reinheit; was eine Einzelsubstanz sein sollte, war ein Gemisch und als solches „zu dreckig". Die nächste Probe war ein Grenzfall: Er wollte sie später nochmals in Ruhe anschauen; sie war „recht dreckig" und erforderte wohl ebenfalls eine weitere Auftrennung (X12, 10.1.2012, P242). Ähnliche Ausdrücke, die Reinheit mit unvermischten Einzelverbindungen gleichsetzten und Substanzgemische oder unerwünschte Nebenverbindungen mit Dreck, fielen in anderen Zusammenhängen. Auf mögliche Fehlerquellen bei der Trennung machte mich ein anderer Kollege wie folgt aufmerksam:

> X1: Also es ist häufig so, dass eben von einer Trennung, die bei [Vorname X11] läuft, wo er […] 2g trennt, es eigentlich eine vorgetrennte Fraktion ist, wo eigentlich kein Dreck mehr drin sein sollte, dass von diesen 2g nachher vielleicht 200mg nur in Form von Substanzen anfallen. Und von den Substanzen sind dann eben auch nur ein Teil von diesen 200mg […] Reinsubstanzen. Ein Teil sind dann auch Gemische. Da muss man sich natürlich schon fragen: Wo sind die restlichen 1,8g? An welchen Stellen hat man die weggeschmissen (X1, 2.2.2012, P37)?

Schwachstellen und Zielsetzungen des Trennungsprozesses werden auch hier in Begriffen von Reinheit und Schmutz beschrieben. Probleme bereitet es aber nicht nur, wenn ‚dreckig' ist, was ‚sauber' sein sollte. Die andere Lesart des geschilderten Szenarios ist noch schwerwiegender, da sie einen irreversiblen Verlust impliziert: Wenn reine Verbindungen verloren gehen, da sie sich z. B. nicht lösen oder auf dem Trägermaterial hängen bleiben, oder gar nicht als solche erkannt und mitsamt dem restlichen ‚Dreck' entsorgt werden, lässt sich dies nicht wiedergutmachen.

In der Fachliteratur stößt man ebenso auf Begriffe aus dem semantischen Feld der Reinheit, wenn z. B. Vor- und Nachteile bestimmter Ressourcen für die Arzneimittelforschung erörtert werden; reiner gilt dabei als besser. Dies zeigt ein Artikel, dessen Autor, ein Mikrobiologe eines Pharmakonzerns, betont, dass er Naturstoffe für unverzichtbar halte; Extrakte hingegen seien für das Hochdurchsatz-*Screening* ungeeignet:

> NP extracts have been broadly deemed as too ‚dirty', too difficult to assay or too time-consuming to be competitive with companies' chemical collections. [...] NP extracts must be ‚clean' enough to reduce false positive results, interference and other assay results that are difficult to interpret when run in an HTS format (Strohl 2000: 40).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Reinheit wird mit unmissverständlichen Testresultaten assoziiert und zugleich metaphorisch aufgeladen. Im Folgenden beschäftige ich mich indes nicht damit, wie der Topos der Reinheit Idealvorstellungen und Leitbilder prägt. Stattdessen geht es um Handlungsmaximen und Praktiken, die auf die Lösung alltäglicher Probleme abzielen und diese unter Bezug auf die Reinheit von Proben verhandeln. Dass Begriffe wie Reinheit und Sauberkeit verwendet werden, um eindeutig definierte Molekülstrukturen und unvermischte Proben zu bezeichnen, ist keineswegs irrelevant. Semantische Fragen stehen dennoch nicht im Vordergrund. Wichtiger erscheint, dass die Fokussierung auf die Reinheit von Substanzen die molekulare Ebene in der Praxis zur allein ausschlaggebenden erhebt: Ob Proben sauber und Verbindungen rein sind, wird durch die Analyse von deren molekularer Zusammensetzung entschieden. Die Rede von Sauberkeit und Dreck ist folglich mehr als eine metaphorische Ausdrucksweise. Sie verweist auf elaborierte Protokolle, welche die Reinheit von Substanzen sicherstellen sollen; wie dies gewährleistet wird, ist für Anbieter höchst praxisrelevant. Das Unternehmen unterzieht z. B. sämtliche Verbindungen alle zwei Jahre einer Reanalyse, um zu überprüfen, ob sie noch rein sind oder degradiert bzw. verunreinigt; ob also auf dem Trägermaterial – unscheinbarem weißen Pulver in kleinen Röhrchen – noch das zu finden ist, was isoliert und im Katalog verzeichnet wurde (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Dabei werden wie bei jeder Analyse kleine Mengen an Material verbraucht; der Arbeitsaufwand ist beträchtlich, zumal das Ergebnis meist darin besteht, dass die Reinheit bestätigt wird. Doch ist diese von dermaßen zentraler Bedeutung, dass keine andere Wahl bleibt, als sie regelmäßig zu prüfen; die Neigung sämtlicher Stoffe zur Dissipation und zu spezifischen entropischen Umwandlungen, die Soentgen aus abstrakter Perspektive hervorhebt, bleibt in der Praxis eine Bedrohung (vgl. 2014: 277f.).

Wie gewissenhaft dieses Ziel verfolgt wird, möchte ich anhand eines Beispiels zeigen; es ging um synthetisierte Derivate, die eine sogenannte Reaktionskontrolle durchlaufen müssen, bevor eine *library* in die Datenbank aufgenommen wird.[84] Ich unterhielt mich im Labor mit der Mitarbeiterin, welche für die Analyse – Flüssigchromatografie mit Massenspek-

84 Dass Derivate analysiert werden, verweist darauf, dass synthetische Verbindungen nicht *per se* reiner sind als isolierte; absolut sauber sind sie nur dann, wenn die Synthese gelingt und zu 100 % ergiebig ist. Ansonsten müssen Syntheseprodukte ebenso gereinigt werden. Auf die Frage, ob eine erfolgreiche Synthese zu einer Reinheit von 100 % führe, erhielt ich folgende Antwort: „Das muss ja nicht so sein, kann ja auch im letzten Schritt sein, dass da eine zweite Verbindung entsteht. Das ist genau dasselbe, also man kann nicht sagen, dass synthetische Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

trometrie-Kopplung, im Alltag als LC/MS abgekürzt – verantwortlich war, einer Chemikerin mit langjähriger Erfahrung; im Hintergrund waren die Geräte im Dauerbetrieb und verursachten einen gehörigen Lärm:

> X15: Das sind jetzt aus der Synthese Proben, die werden gerade analysiert und müssten eigentlich alle sauber sein [...]. Das [zeigt auf ein Diagramm auf dem Bildschirm; Anm. KA] ist jetzt hier auch das MS wieder, hier ist der DAD, also der Photo-Dioden-Array-Detektor, und das wäre jetzt die Lichtstreudetektion. Also hier sieht man, die Substanz ist nicht sauber, die ist verunreinigt. Die muss getrennt werden.
> I: Weil sie nur einen *Peak* haben sollte, oder?
> X15: Genau, die soll eigentlich nur einen *Peak* haben, das ist eine eventuelle Verunreinigung, die in der Reaktion passiert ist, oder / also kann ich jetzt gar nicht sagen. [...] Also es wird hier gemessen, ich stelle fest: „Es ist schmutzig" (X15, 11.10.2011, P25).

Worauf die mangelnde Reinheit der Probe zurückging, war zweitrangig bzw. Sache des zuständigen Synthesechemikers. Wichtiger waren die folgenden Schritte – zunächst eine Analyse mithilfe eines anderen Verfahrens, dann ggf. eine zusätzliche Trennung und anschließend erneut eine LC/MS (vgl. ebd.).

Reinheit ist somit ein Resultat von Praktiken, die dazu dienen, Substanzen immer wieder zu trennen und zu analysieren, in diesem Fall, bis sich im Diagramm klare Muster ergeben – nur ein *Peak*, nicht mehrere. Dabei können sich unter einem Ausschlag der Kurve stets kleinere Neben-*Peaks* verbergen; reine Substanzen zu erkennen, muss man lernen. Das gilt für die Analyse von NMR-Spektren wie für die Auswertung von Chromatogrammen, um einzelne Feintrennungen auszuwählen:

> X1: [A]uch bei der Bewertung der Chromatografie muss man [...] auf Kleinigkeiten achten, die dann sehr wichtig sind, um das richtig einzuschätzen. Wenn man sich [Vorname X11] ankuckt, wie er halt dann die *Peaks* sich ankuckt, dann sieht er eben da so einen ganz kleinen Bu-

---

stanzen grundsätzlich sauberer sind als isolierte, und umgekehrt halt auch nicht" (X1, 2.2.2012, P37). Oft sind synthetisierte Verbindungen aber reiner, wie ein Kollege zu bedenken gab: „[S]icher ist die Reinheit größer, weil du kaum Nebenkomponenten hast in der Synthese. In der Synthese, du gibst ja eigentlich mehr oder weniger 100 % deines Startmaterials rein, dann machst du deine Synthese / es sei denn, es entstehen Nebenkomponenten, die müssen dann aufgereinigt werden [...]. Und wenn es sich 100-prozentig umsetzt, dann hast du Edukt, also Startmaterial, und du hast dein Produkt" (X12, 16.1.2012, P19).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ckel und dann meint er: „Ja, da haben wir eine Chance, dass sich das im nächsten Schritt, wenn wir das mit einem anderen Verfahren laufen lassen, dass sich das trennt!“ (X1, 2.2.2012, P37).

An mehreren Stellen des Bearbeitungsprozesses sind Erfahrung im Umgang mit Apparaten, Hintergrundwissen und kaum verbalisierbare Fähigkeiten zur Mustererkennung nötig, um reine von unreinen Proben unterscheiden zu können. Der für die Trennung durch flüssigchromatografische Verfahren zuständige Mitarbeiter versuchte folgendermaßen zu erklären, wie er Chromatogramme auswerte: Im seltenen Idealfall entspreche der *Peak* einer sauberen Probe einer Gaußschen Glockenkurve; jegliche Abweichung davon sei nachteilhaft. Wenn ein *Peak* allzu breit sei oder eine „Schulter“ habe, könne dies heißen, dass zwei Substanzen sozusagen übereinanderliegen, d. h. im selben Moment die Trennungssäule verlassen und ein Signal im Detektor erzeugt haben (X11, 22.2.2012, P182). Ein „schöner“ *Peak* hingegen stehe im Diagramm „auf eigenen Füßen“ und sei schmal, so dass „nix drunter“ liegen könne – „schöne, scharfe Signale, zack, zack, zack“ (X11, 1.12.2011, P174). Die Attribute „rein“, „schön“, „klar erkennbar“ und „unvermischt“ werden annähernd gleichgesetzt und auf Ausschläge in Diagrammen übertragen.

Chromatogramme bilden – auf der Ebene der Inskriptionen auf Papier oder Bildschirmen – das eine Resultat der Hochleistungsflüssigchromatografie. Zugleich handelt es sich bei der Flüssigchromatografie um das wichtigste Verfahren zur Trennung der in einem Stoff vermischten Moleküle nach ihren physikalischen Eigenschaften. Das Korrelat der zu analysierenden *Peaks* sind Flüssigkeiten in Röhrchen, deren Inhaltsstoffe, sofern alles wie erwünscht läuft, voneinander getrennt werden. Das Unternehmen gewinnt so aus einer groben Vortrennung im Normalfall 100 Feintrennungen. Bei zahlreichen Besuchen begleitete ich ‚meine Pflanzen‘ durch diesen Prozess, in dessen Rahmen immer wieder getrennt, analysiert und ausgewählt wird. Das Zusammenspiel dieser Schritte konstituiert das, was als Reinigung bezeichnet wird. Das Grundprinzip der chromatografischen Trennung ist nicht kompliziert. Ein Mitarbeiter erläuterte es mir wie folgt: Das zu trennende Material wird in eine Säule gegeben, in der sich die sogenannte stationäre Phase befindet; indem nach und nach verschiedene Lösungsmittel zum Einsatz kommen, werden die Bindungskräfte der verschiedenen Bestandteile mit der stationären Phase beeinflusst. Je nach Stärke dieser Wechselwirkungen verlässt eine Verbindung die Säule früher oder später. Über geeignete Detektoren – z. B. über die Messung des UV-Absorptionsspektrum oder der Lichtstreuung bei einer bestimmten Wellenlänge – wird der Austrittszeitpunkt von Substanzen ermittelt, die Re-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tentionszeit. Die austretende Flüssigkeit wird dabei automatisiert portionsweise in kleineren Röhrchen aufgefangen, d. h. nach Retentionszeiten unterteilt. Zur Erklärung verwies der Mitarbeiter auf folgende unter Chemikern weithin bekannte Analogie: Die Säulenchromatografie erinnere an eine Einkaufsstraße mit Schuhgeschäften – je nach ihren Interessen verließen bestimmte Gruppen von Personen eine solche Straße früher oder später, dem Stereotyp entsprechend Männer z. B. früher als Frauen (vgl. X11, 23.11.2011, P67f.). Je nachdem, welches Material die stationäre Phase bildet, treten so – im Fall der *Reverse phase*-HPLC – zunächst polare Substanzen wie z. B. Zucker aus der Säule aus und gegen Ende unpolare wie Fette oder Wachse (siehe Abb. 2). Die Feintrennungen an beiden Enden des Spektrums werden nur selten weiterbearbeitet; meist besteht kein Interesse an Fettsäuren oder Zuckern (vgl. ebd.). Allein über die HPLC gelingt es aber nicht, Substanzen zu identifizieren. Alles, was man bei der Auswertung sagen könne, sei, dass zu einem jeweiligen Zeitpunkt *etwas* Bestimmtes die Säule verlassen habe (vgl. ebd.). Nur indirekt lässt sich ermitteln, *was* es war: Indem man die Retentionszeiten mit denjenigen normierter Standardsubstanzen vergleicht, deren Werte bekannt sind. Die Auswahl von *Peaks* im Diagramm erfolgt sozusagen blind, unter Absehung von der Identität von Substanzen; im Abgleich mit etablierten Standards sind lediglich typische oder ubiquitäre Verbindungen zu erkennen. Um Substanzen zu identifizieren, wird die Flüssigchromatografie mit anderen Verfahren gekoppelt, vor allem mit der Massenspektrometrie, abgesehen von der NMR-Spektroskopie, durch die Molekülstrukturen geklärt werden.

Folgerichtig beschreibt der Chemiker Apostolos Gerontas in einem Beitrag zur Geschichte der Chromatografie als Forschungstechnologie die heutige Analysechemie als „separation science" (2012: 310): „Es war und bleibt eine Technik, die sich auf die erste Hälfte der analytischen Praxis konzentriert: die Trennung" (ebd.: 324). Für die Identifizierung von Substanzen sind weitere Verfahren erforderlich. Dennoch gehören chromatografische Apparate neben Waagen zu den am häufigsten anzutreffenden Instrumenten in Chemielaboratorien; heutzutage falle es schwer, sich die analytische Chemie ohne diese instrumentelle Unterstützung vorzustellen (vgl. ebd.: 323).[85] Reinhardt unterstreicht ebenso die Bedeutung von Geräten, die er wie HPLC-MS-Apparate zur Gruppe der mittelgroßen bzw. *ta-*

85 Chromatografische Analyseverfahren haben seit den 1970-er Jahren die klassische Analyse mithilfe chemischer Reaktionen weitgehend verdrängt (vgl. Gerontas 2012: 309f.). Dies führte zu einer wachsenden Distanz zwischen ChemikerInnen und ihren Instrumenten; diese waren zunehmend von AssistentInnen bedienbar,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ble-top instruments rechnet. Zwar seien diese im Vergleich zu den Großanlagen, die unter dem Schlagwort *Big Science* verhandelt werden, unspektakulär und bislang von der Geschichtsschreibung wenig beachtet worden; „[v]on der Gesamtgrößenordnung sind sie aber eventuell sogar bedeutsamer, auf jeden Fall, was ihren Verwendungsgrad in den wissenschaftlichen Disziplinen betrifft“ (2012: 285).

Über ihren Verwendungsgrad hinaus ist in der Praxis ausschlaggebend, wie Instrumente angewandt werden, welche Spielräume sie bieten und welche Entscheidungen sie erfordern. Bei der Flüssigchromatografie muss so trotz aller Automatisierung teils herumprobiert und zwischen den Vor- und Nachteilen verschiedener Vorgehensweisen abgewägt werden. Bei der Auswahl eines chromatografischen Trennungsverfahrens müsse er, so berichtete ein Mitarbeiter, Kompromisse eingehen; kein Verfahren sei für alle *Peaks* gleichermaßen geeignet. Je nachdem, welchen Durchmesser eine Säule habe, welches Laufmittel genutzt werde, welche stationäre Phase in einer Säule enthalten sei und mit welchem zeitlichen Gradienten die nach ihrer Polarität abgestuften Lösungsmittel aufeinanderfolgen, variiere die Selektivität für verschiedene *Peaks*. Für manche Substanzen seien einzelne Verfahren beinahe blind, während andere zu mustergültigen *Peaks* führten (vgl. X11, 22.2.2012, P181). Von den Lösungen, die für solche praktischen Fragen gefunden werden, hängt ab, wie zuverlässig es gelingt, Reinsubstanzen zu gewinnen.

Dass es für praktische Belange unverzichtbar ist, über Reinsubstanzen zu verfügen, steht indes außer Frage. In einer Metastudie zu Methoden, Herausforderungen und Aussichten der Naturstoffchemie wird dies mehrmals betont. Die Bioaktivität einer Verbindung lasse sich z. B. bei mangelhafter Reinheit nur ungenügend genau bestimmen; schon kleine Verunreinigungen könnten die pro Masseneinheit messbare Wirkung verwässern oder Aktivitäten gänzlich zum Verschwinden bringen (vgl. Pauli u. a. 2012: 1252). Reinheit sorge demgegenüber für klare Ergebnisse: „High purity certainly has its merit, because it [...] simplifies interpretation and un-

---

während ForscherInnen sie kaum noch reparieren oder gar herstellen konnten. Die Rollen von ChemikerInnen veränderten sich in diesem Zusammenhang markant: „Was noch um das Jahr 1940 der Job des analytischen Chemikers war, nämlich zu trennen und Verbindungen unter Ausnutzung ihrer Reaktionseigenschaften ‚quantitativ herzustellen‘, wurde nun den zur Verfügung stehenden Forschungs-Technologien und -Technikern übertragen, da die neue Instrumentierung dies möglich machte. Die analytischen Chemiker der Nachkriegsjahrzehnte wurden professionelle ‚Manager‘ sub-professionell ausgebildeten Personals“ (ebd.: 319).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

derstanding of a biological outcome" (ebd.: 1254). Wie fein Biomaterialien allerdings auch aufgetrennt werden – Spuren ihrer natürlichen Herkunft bleiben erhalten, selbst dann, wenn sie für praktische Zwecke rein genug sind. In der Literatur ist diesbezüglich die Rede von *residual complexity*:

> [M]ost pure NP compounds can be traced back ultimately to crude natural materials (extracts) that require various purification steps before being considered „pure". Consequently, „pure" NPs carry a natural signature in the form of a characteristic impurity profile called residual complexity (RC), which originates ultimately from the biosynthetic cocktail(s) of the producing organism(s) (ebd.: 1244).[86]

Ein gewisses Maß an *residual complexity* ist beinahe unvermeidbar, weshalb isolierte Naturstoffe stets Raum für einen Rest an „residual doubt" bieten (ebd.: 1253).

Doch was heißt Reinheit? Ab welchem Punkt kann man von Reinsubstanzen sprechen, wenn sämtliche Prozesse um die Trennung bestimmter Inhaltsstoffe von anderen und die Analyse der voneinander getrennten Bestandteile herum organisiert sind? Aufgrund der charakteristischen farblichen Abstufung der Fraktionen und Feintrennungen, die aus einem Biomaterial gewonnen werden, handelte es sich um einen der wenigen Schritte, bei dem mein chemisch ungeschultes Auge sah, dass offenkundig ir-

86 Daher stimmt die Zusammensetzung isolierter Naturstoffe meist nicht zu 100 % mit derjenigen ihrer synthetisierten Äquivalente überein. Synthetisiert wird oft nur die Hauptverbindung, unter Umständen mit einigen wenigen Nebenverbindungen, aber niemals die Vielzahl an Spuren diverser Nebenverbindungen, die im Isolat in geringer Konzentration enthalten sind. Für manche Zwecke ist dies vorteilhaft, z. B. im Pharmabereich, für andere Ziele jedoch hinderlich, so bei der Parfüm- oder Aromaproduktion. Synthetische Verbindungen können mitunter zu rein sein; die *residual complexity* von Naturstoffen lässt sich im Normalfall nicht bzw. nicht mit vertretbarem Aufwand nachahmen: „But even chemists acknowledge that while they can produce pure substances by synthetic processes, they cannot introduce all of the impurities that are typically found in a natural product. [...] Although the impurity of natural substances is not a problem for someone making ascorbic acid, it does present huge difficulties for those trying to reproduce natural odors and tastes. Anyone who has tasted synthetic strawberry or watermelon flavoring can vouch for the reality of the artificial-natural dichotomy, even if the main active ingredients of the manufactured flavoring are identical to the preponderant molecules in the natural substance. [...] The synthetic product is often too pure to do the job of the natural one and hence the former is artificial in at least two senses – first, by the brute fact that it is a product of human intervention, and second, because it is chemically or physically different from its natural exemplar" (Bensaude-Vincent und Newman 2007: 7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gendetwas immer weiter aufgetrennt wurde. Doch klare Einschnitte ließen sich in diesem kontinuierlichen Prozess nicht ausmachen. Vielmehr wird die Sequenz aus Trennung, Analyse und Auswahl einige Male wiederholt, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist (siehe Abb. 3 & 4).

In der Praxis heißt dies: Zunächst findet das *Profiling* statt, eine Art „Schnellschuss, um zu schauen, was drin ist“ (X6, 5.10.2011, P105): Extrakte durchlaufen dabei eine Vorabuntersuchung, um diejenigen auszuwählen, die getrennt werden. Es geht darum, die isolierbaren Substanzen ohne eine detaillierte Analyse grob abzuschätzen; einige interessante Verbindungen sollten enthalten sein, idealerweise solche, die noch nicht in der Sammlung vertreten sind. Sofern das *Profiling* erwarten lässt, dass es sich lohnt, ein Biomaterial zu bearbeiten, wird es in acht Vortrennungen aufgetrennt. Wohlgemerkt werden verschiedene Pflanzenteile, wenn möglich, separat verarbeitet, also z. B. in Früchte, Blätter und Wurzeln unterteilt; es gibt daher mehr Biomaterialien als Spezies. Anschließend werden die Vortrennungen mithilfe einer HPLC-MS analysiert; diejenigen, von denen abzusehen ist, dass sie eine Mindestanzahl an nicht redundanten Einzelverbindungen enthalten, werden dann mit demselben Verfahren, doch feiner arbeitenden Geräten in jeweils 100 Feintrennungen aufgespalten und erneut analysiert. Aus diesen Feintrennungen wird eine Auswahl getroffen, indem *Peaks* im Chromatogramm beurteilt werden, neben einer teilautomatisierten Redundantenerkennung (vgl. X1, 2.2.2012, P39). An diesem Punkt – wenn ein Biomaterial, abgesehen von etwaigen Nachtrennungen, in bis zu 800 Feintrennungen unterteilt ist – ist es erstmals gerechtfertigt, in Bezug auf einige der Trennungen von Reinsubstanzen zu sprechen. Proben, die als rein genug eingeschätzt werden, gehen zur NMR-Spektroskopie; dort wird ihr molekularer Aufbau geklärt und ihre Reinheit abschließend überprüft. Mitunter werden benachbarte Feintrennungen hierfür vereinigt, wenn sie dieselben Substanzen zu enthalten scheinen. Im Laufe des Prozesses bleiben viele Proben früher oder später auf der Strecke: Nicht alle Biomaterialien werden nach dem *Profiling* aufgetrennt, nicht alle Vortrennungen werden weiterbearbeitet und bei weitem nicht alle Feintrennungen werden für sauber befunden; im Normalfall ergibt dies deutlich unter 800 bis zur Strukturaufklärung bearbeitete Trennungen pro Biomaterial. Proben, die nach der Feintrennung noch ‚schmutzig‘ sind, also im Chromatogramm verrauschte Signale zeigen, werden entsorgt (siehe Abb. 5). Wenn eine Substanz vorherrscht, aber auch Nebenverbindungen erkennbar sind, werden Feintrennungen für eine spätere Nachtrennung aufbewahrt; ein bislang kaum systematisch angegangener Schritt, der mehr schlecht als recht in Standardabläufe integriert ist. Bedenkt man, wie viel

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Arbeit der gesamte Prozess mit sich bringt, überrascht es nicht, dass die Zahl der Trennungen, die Anbieter mit flüssigchromatografischen Methoden aus einem Biomaterial gewinnen, stark variiert. In einer Überblicksdarstellung zu *pre-fractionation strategies*, die Firmen verfolgen, schwankt die Anzahl der Fraktionen je Probe erheblich – zwischen vier und 325. Auch im letzteren Fall, bei bis zu 325 Fraktionen, ist die Rede von „semi-purified natural product fractions" (vgl. Harvey u. a. 2015: 114). Um von reinen Inhaltsstoffen sprechen zu können, ist mehr nötig – deshalb trennt das Unternehmen Biomaterialien feiner auf.

Mindestens so wichtig wie die Zahl der vorgesehenen Trennungen ist die Frage, *welche* Proben zur weiteren Reinigung ausgewählt werden. Regelmäßig Reinsubstanzen zu übersehen, wäre ebenso schwerwiegend, wie redundante oder unsaubere Proben allzu lange zu bearbeiten. Alle Chromatogramme werden daher nach dem Vier-Augen Prinzip von zwei KollegInnen unabhängig voneinander ausgewertet, um Unachtsamkeiten, Verwechslungen und das Ausmaß „individueller Marotten" zu minimieren (X11, 1.12.2011, P182). Fehler lassen sich dennoch nicht gänzlich vermeiden, wenn unter Zeitdruck und in Serie entschieden wird: Man verrutsche – so berichtete ein geduldiger Chemiker, den ich durch meine Nachfragen gewiss ablenkte und in seiner Routine aufhielt – manchmal in der Zeile, wenn man von Hand Chromatogramme auswerte, und „manchmal übersieht man selbst größte *Peaks*", teils aus banalen Gründen: „Stift ist leer, Kollege kommt rein, Telefon klingelt" (ebd. & X11, 1.12.2011, P176) (siehe Abb. 6 & 7).

Abgesehen von individuellen Fehlern, die sich bei einer hohen Anzahl an Entscheidungen nicht durchgängig ausschließen lassen, beeinflussen kontext- und situationsbedingte Faktoren die Auswahl von *Peaks*. Welche Feintrennungen ausgesucht werden, so räumte ein erfahrener Mitarbeiter ein, variiere je nach „Tagesform" wie auch in Abhängigkeit davon, wie gut oder schlecht sie im Vergleich zu anderen Feintrennungen aus derselben Fraktion oder kurz zuvor bearbeiteten Proben aussähen. Besonders auffällig sei, „wie unterschiedlich gute und schlechte Trennungen bewertet werden", also solche, die mehrere auf den ersten Blick relativ saubere Feintrennungen aufwiesen, im Gegensatz zu verrauschten, eher ‚dreckigen' Vortrennungen (X1, 2.2.2012, P37):

> X1: [W]enn du eine gute Trennung hast, wo du richtig viele schöne, große *Peaks* hast, dann [...] nimmt man sehr viele Sachen gar nicht mehr mit, die man mitnimmt bei einer Trennung, die ganz schlecht aussieht! Wenn ich halt so einen Berg habe, wo alles eklig ist, dann würde ich da trotzdem noch irgendwas auswählen! Dann sage ich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> nicht: „Ist alles Mist, schmeiße ich alles weg“. Deshalb steckt man wahrscheinlich viel mehr Aufwand rein in Trennungen, aus denen eigentlich gar nichts rauskommen kann. [...] [Das heißt,] dass man doch manchmal aus den an sich schon guten möglicherweise noch mehr rausholen könnte, wenn man den Aufwand, den man reinsteckt in die schlechten, wenn man denn da reinstecken würde. [...] Und [wenn] die [Kollegen] jetzt eine Trennung haben, wo eigentlich alles Mist ist, [...] dann versucht man trotzdem noch, bestimmte Sachen zu retten, [...] [dann sagt man sich:] „Ich muss jetzt irgendwas nehmen, was in der Trennung ist, es ist ja schlimm, wenn da gar nichts bei rauskommt“ [...].
> I: Das ist ein bisschen so ein *Bias*, dass du da irgendwie vielleicht die drittbeste Substanz aus einer guten nicht mehr nimmst, obwohl sie besser ist als die beste aus der schlechten?
> X1: Genau das ist es! Da ist überall noch dieser menschliche Faktor drin, obwohl es eine Routine ist, die eigentlich schon nach objektiven Kriterien ablaufen sollte, nicht? Aber das tut sie nicht (ebd.)!

Einige der Kriterien, auf welchen der Reinigungsprozess beruht, bezeichnete mein Gesprächspartner, immerhin der Leiter der Forschungsabteilung, daher als „pseudoobjektiv“ (ebd.). Ihm war bewusst, dass der angesprochene „menschliche Faktor“ dabei eine große Rolle spielt, mit sämtlichen daraus resultierenden Stärken und Schwächen. Doch allen unvermeidbaren individuellen sowie situationsbedingten Verzerrungen und Fehlern zum Trotz: Mich beeindruckte, wie schnell und routiniert die MitarbeiterInnen, mit bunten Textmarkern über ausgedruckte Chromatogramme gebeugt, manche Feintrennungen auswählten und andere verwarfen. Die Tragweite dieser Entscheidungen liegt auf der Hand:

> I: Also, das sind ja eigentlich sehr wichtige Entscheidungen, weil wenn man jetzt da irgendeinen *Peak* übersieht oder so, dann kann /
> X1: Dann ist er weg, ja (lacht)!
> I: Dann ist er weg, und wenn es nicht ein großes Glück gibt, dann wird der auch nicht wiedergefunden?
> X1: Genau (ebd.)!

Während zu Beginn getroffene Entscheidungen mit zusätzlichem Aufwand revidiert werden können, fällt dies umso schwerer, je weiter die rekurrente Sequenz aus Trennung, Analyse und Auswahl fortgeschritten ist:

> X1: [A]n vielen Stellen werden natürlich solche Entscheidungen getroffen. Das fängt an bei der Auswahl [der Biomaterialien, die getrennt

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> werden; Anm. KA]: Welche nimmt man überhaupt? Das kann man am ehesten noch revidieren. Das wird auch am ehesten noch revidiert, [...] [indem] wir die öfter nochmal neu ankucken, ob da nicht irgendwas doch noch Brauchbares zu holen ist. Und dann eben bei der Trennung: Beim Verfahren kann es falsch sein, [Assistentin X18] kann die falschen Dinge wegschmeißen, in der HPLC kann irgendwas falsch sein. Da muss man halt immer sich fragen, sind das jetzt wirklich zwei Substanzen [oder] ist das möglicherweise ein technisches Problem, dass es nur so aussieht, als wären es zwei? Da wird eben ja wieder entschieden: „Das wird weggeschmissen". Dann wird irgendwo ein Mengenfilter ja angesetzt: Ich nehme nur was, was eine bestimmte Intensität überschreitet, da schmeißt man wieder was raus (ebd.).

Von einer geringen Fehlerquote hängt bei der Auswahl von *Peaks* wie auch im gesamten Reinigungsprozess viel ab. Vor diesem Hintergrund sollte klar sein: Naturstoffe zu isolieren ist teuer, da es Ressourcen von Firmen bündelt – Arbeitszeit, Sorgfalt und erfahrenes Personal. Dies liegt auch daran, dass Reinsubstanzen zunächst meist in kleinem, also nicht-industriellem Maßstab gewonnen werden:

> [T]he NP drug discovery process [...] to date [is] almost inevitably tied to preparative-scale analytical methods used for NP purification. The ability to purify a few milligrams of a rare NP from kilograms of a crude extract has been one of the significant skills of scientists trained in NP chemistry, pharmacognosy, and analogous disciplines and represents one of the keys to NP research (Pauli u. a. 2012: 1244).

Zudem wird häufig an Trennungsverfahren herumgetüftelt oder müssen verschiedene Methoden ausprobiert werden. Darüber hinaus gilt es, diverse fehleranfällige rekurrente Prozesse so gut wie möglich zu synchronisieren und ineinander zu integrieren, ohne dabei Verzögerungen ausschließen zu können. Alles in allem ist die Trennung von Biomaterialien „time-consuming, tedious and extremely expensive" (Bhandari u. a. 2011: 226); der Kontrast zum Hochdurchsatz-*Screening*, mithilfe dessen reine Verbindungen später getestet werden, sticht ins Auge.

Trennungsverfahren zu automatisieren, ist bislang nur bedingt hilfreich. Instrumente wie z. B. die SEPBOX gewinnen aus Extrakten relativ zügig – deutlich schneller als bei manueller Auswahl von *Peaks* – 100 bis 300 mehr oder weniger reine Fraktionen (vgl. Miller 2011: 402). Sie arbeiten dafür ungenauer und sind in erster Linie zur groben Vortrennung größerer Mengen an Material brauchbar, doch weniger, wenn die Reinheit von Substanzen im Vordergrund steht. Der begrenzte Nutzen liegt an ihrer Funktions-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

weise, wie mir ein Chemiker erläuterte: Im Grunde sei die SEPBOX ein Hilfsmittel zur *Peak*-Detektion, das Proben trenne, wenn die Steigung in einem Diagramm über ein bestimmtes Maß hinaus wechsle; wenn ein *Peak* erkannt werde, sei es daher meist schon ein wenig zu spät. Die Bewertung von *Peaks* durch erfahrene MitarbeiterInnen, deren Fähigkeit zur Mustererkennung über die Analyse von Steigungswinkeln hinausgehe, könne dadurch nicht ersetzt werden (vgl. X11, 22.2.2012, P182). In einzelnen Schritten können automatisierte Verfahren die Auftrennung von Biomaterialien erleichtern und beschleunigen. Allein sind sie aber nicht geeignet, die Reinheit von Feintrennungen sicherzustellen; ‚Handarbeit‘ bleibt unumgänglich.

Neben der Anzahl der Trennungen pro Biomaterial ist die Zahl der Reinigungsschritte eine weitere wichtige Variable. Die genannte Metastudie kommt zu dem Ergebnis, dass Naturstoffe im Durchschnitt nicht mehr als drei flüssigchromatografische Trennungsschritte durchlaufen (vgl. Pauli u. a. 2012: 1248). Daraus folgt zweierlei: Zum einen werden Inhaltsstoffe von Biomaterialien nach drei Schritten – welche indes, jeder für sich, eine weitreichende Aufteilung implizieren – meist für rein genug befunden, um ihnen eine klare Identität auf molekularer Ebene zuordnen zu können; zum anderen stehen Verbindungen im Vordergrund, die sich in maximal drei Durchgängen isolieren lassen, während solche, die in geringer Konzentration vorkommen, nur selten gewonnen werden (vgl. ebd.).

Auf den ersten Blick ist der Reinigungsprozess des Unternehmens somit nicht untypisch: Einschließlich der Nachtrennung sind normalerweise nicht mehr als drei chromatografische Trennungsschritte vorgesehen; die Ausbeute an Inhaltsstoffen spielt ebenso eine große Rolle, d. h. minimale Quantitäten an Nebenverbindungen werden gewöhnlich nicht bearbeitet. Darüber hinaus gibt es Protokolle für sämtliche Tätigkeiten von der Extraktion über die Isolierung bis zur Strukturaufklärung; fast könnte man sagen: Um Zufallsmomente – den genauen molekularen Aufbau von Biomaterialien – erschließen zu können, darf nur wenig dem Zufall überlassen bleiben. Doch charakteristisch für das Geschäftsmodell ist nicht allein, dass Auswahl- und Trennungsverfahren soweit wie möglich standardisiert und durch präzise Vorgaben geregelt sind. Ausschlaggebend ist die Zielsetzung, auf die alles ausgerichtet ist: Ein hoher Durchsatz an nicht redundanten Reinsubstanzen. Aus diesem Grund sind z. B. zahlreiche Tätigkeiten arbeitsteilig organisiert. Die Bewertung und Auswahl von *Peaks* in Chromatogrammen wird so zu einer Routine, in deren Rahmen erfahrene AssistentInnen wichtige Zwischenschritte übernehmen. Separat betrachtet erfolgt jede *einzelne* Trennung in relativ kleinem Maßstab, wie von Pauli u.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

a. erläutert; zugleich wird der *gesamte* Prozess massiv dadurch verändert, dass er arbeitsteilig sowie unter Zeitdruck stattfindet. *Preparative-scale methods* werden mit industriellen Arbeitsweisen verschränkt, auf eine Weise, die Forschung beinahe als Produktion organisiert, wie ich in Abschnitt 4.1 zeige.

Entscheidungsfindungsprozesse über mehrere Personen zu verteilen, impliziert indes, dass die Beteiligten nur bedingt in der Lage sind, den Gesamtzusammenhang im Blick zu behalten.[87] Unachtsamkeiten oder Verwechslungen können unter solchen Umständen leichter unbemerkt bleiben; eine etwas erhöhte Fehlerquote muss in Kauf genommen werden. Dies gilt für jegliche Einzelentscheidung der MitarbeiterInnen wie für den gesamten Reinigungsprozess. Wie gut dieser letztlich funktioniert, ist eine offene Frage – auch für den Leiter der Forschungsabteilung. Als wir uns darüber unterhielten, wie schnell *Peaks* im Chromatogramm ausgewählt werden und dass Fehler teils nicht mehr revidierbar sind, fragte er sogar nach meinem Eindruck:

> X1: Ist das den Leuten eigentlich bewusst?
> I: Ich denke, es wird / da musst du die Leute fragen!
> X1: Ich dachte, das hättest du gemacht! (lacht)
> I: Ja, gut, zum Teil [habe ich gefragt] / Manche hatten es ja auch wieder eilig, das war ja das, was mich zum Teil daran fasziniert hat, wie schnell dann eigentlich das angestrichen wird! [Das] scheint wohl auch in vielen Fällen zu funktionieren!
> X1: Das ist halt die Frage, ob das in vielen Fällen funktioniert oder ob man es einfach nicht merkt, dass es eigentlich gar nicht funktioniert! [...] Ich meine, [Vorname X11] hat da seine unterschiedlichen Verfahren [für die Trennung] und sagt: „Das sieht besser als das aus, und das nehme ich jetzt". Und vielleicht ist diese Entscheidung einfach falsch, [...] vielleicht sind alle vier Verfahren Mist, und man bräuchte eigentlich ein fünftes, um das ordentlich zu machen (X1, 2.2.2012, P37).

Abläufe zu standardisieren und zu arbeitsteiligen Routinen zu machen, hat zur Folge, dass innerhalb dieser Prozesse schwer zu überprüfen ist, wie gut

87 Im Unterschied zu Entscheidungen in der Interaktion zwischen ÄrztInnen und PatientInnen, die formaliter identifizierbaren Personen zugeschrieben werden, in der Praxis aber über Akteure, Situationen und Zeitpunkte verteilt sind (vgl. Rapley 2008), werden Auswahl- und Bewertungsvorgänge hier *bewusst* aufgeteilt; zeitlich, personell sowie organisatorisch. Verschiebungen zwischen der Art und Weise, wie Entscheidungen dem Protokoll nach abzulaufen haben, und alltäglichen Entscheidungspraktiken gibt es dennoch.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sie funktionieren. In diesem Fall bleibt unklar, ob tatsächlich ein Großteil aller enthaltenen Verbindungen entdeckt wird oder viele sozusagen durch das Raster fallen – eine absolut entscheidende Frage, die nicht ohne Weiteres zu beantworten ist. So können neben Fehlern einzelner MitarbeiterInnen im Laufe des Trennungsprozesses verfahrensbedingte Probleme auftreten, die schwer zu bemerken sind. Manche *Peaks*, die in einem Chromatogramm zu sehen waren, sind z. B. nach dem nächsten Trennungsschritt verschwunden, was bedeuten kann, dass Verbindungen sich nicht wie vorgesehen trennen ließen, auf dem Trägermaterial hängen blieben oder mit dem Lösungsmittel weggespült wurden. Fehlt eine erwartete Substanzmenge nach einer Trennung auf einmal, kommen ebenso diverse Ursachen in Betracht:

> X1: Weil [Vorname Assistentin X18] die falschen *Peaks* genommen hat? Oder weil möglicherweise ganz viel drin ist, was vom Detektor gar nicht erfasst wird, dass irgendwo eigentlich *Peaks* auftauchen müssten, wo der Detektor halt keine sieht, aber wo Substanz drin ist? Oder bleibt es auf der Säule oder kommt es erst beim Spülen wieder runter? Kommt das gar nicht erst auf die Säule, weil es am Rand vom Kolben hängen geblieben ist (ebd.)?

Dass der Reinigungsprozess zufriedenstellend funktioniert, ist ein wichtiges Anliegen; wie dies sichergestellt werden kann, eine entscheidende praktische Frage. Dennoch ist absolute Reinheit nicht jederzeit und für jeglichen Zweck eine zwingende Voraussetzung; für viele Verwendungsweisen genügt es, wenn Naturstoffe so rein sind, wie es bei hohem Durchsatz eben möglich ist. Auch für Kunden ist die Reinheit von Substanzen nicht das allein ausschlaggebende Kriterium, sofern bestimmte Mindestanforderungen erfüllt sind. Was als rein genug gilt, versteht sich indes nicht von selbst.

Proben, aus denen Naturstoffe für den Substanzverkauf isoliert werden sollen, trennt das Unternehmen auf, bis sie zwei unterschiedlichen Verfahren gemäß – laut HPLC und NMR-Spektroskopie – sauber sind, bis also mit beiden Methoden nur noch ein Mindestmaß an Verunreinigungen nachweisbar ist. Genau genommen ist es nicht korrekt zu sagen, dass stets *bis zu diesem Punkt* aufgetrennt wird; im Normalfall finden schlichtweg nicht mehr als drei Reinigungsdurchgänge statt, bevor abschließend entschieden wird: Entweder sind die Anforderungen erfüllt oder es wird entsorgt. Bei genauerer Analyse ließen sich in beinahe allen an diesem Punkt als rein eingestuften Substanzen noch in geringer Konzentration enthaltene Nebenverbindungen identifizieren. Reinheit ist relativ zur vorgesehe-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nen Zahl von Trennungsschritten, d. h. der Fraktionstiefe. Darüber hinaus stimmen die Ergebnisse, die verschiedene Verfahren liefern, nicht immer überein. Auf meine Frage, aufgrund welcher Kriterien die Reinheit von Feintrennungen beurteilt wird, erhielt ich folgende Antwort:

> X1: Naja, sauber (..) „ja / nein" ist da schon wieder ein bisschen schwieriger. Am Anfang gibt's halt das Kriterium: Ich will einen *Peak* in der HPLC sehen, […] zumindest größer als 70 %. Alles, was größer als 70 % ist, geht dann halt weiter in den nächsten Analysegang. Und was in der einen Analysemethode noch größer als 70 % aussieht, in der HPLC, kann beim NMR nachher ganz anders bewertet werden. Weil man sieht es dann einfach, wenn es andere Verbindungen sind, und vorher sieht man's einfach nicht, weil die dummerweise unter denselben *Peak* fallen (ebd.).

Definitive Aussagen, *ob* es sich um eine einzelne Substanz handelt oder um mehrere, gestattet erst die NMR-Spektroskopie. Auf deren Grundlage vergibt ein Mitarbeiter im letzten Schritt des Reinigungsprozess Noten für die Reinheit der Verbindungen, deren Struktur er klärt, und legt fest, ob eine zusätzliche Nachtrennung nötig ist. Zudem werden für die Noten – Schulnoten von eins bis vier – auch Daten aus der HPLC berücksichtigt. Eine Vier gibt es z. B. für alle Feintrennungen mit einer Reinheit von unter 70 %, selbst dann, wenn im NMR-Spektrum nur eine einzelne Hauptverbindung zu sehen ist; eine Verbindung mit einer HPLC-Reinheit von 84 % bekam, als ich dabei war, eine Zwei. Mitunter meckerte eine Kollegin, die für die darauffolgende Konfektionierung der Substanzen verantwortlich ist, er benote zu großzügig, merkte der für die Strukturaufklärung zuständige Chemiker lachend an (vgl. X12, 10.1.2012, P242). Wie ernst auch immer dieser Einwand gemeint war: Dass er erhoben werden kann, liegt daran, dass NMR-Spektren interpretationsbedürftig sind und nur bedingt zur Quantifizierung der Reinheit taugen. Die beiden Methoden erlauben verschiedenartige Schlüsse – prozentuale Werte aus der HPLC im Gegensatz zu Einblicken in Molekülstrukturen mithilfe der NMR-Spektroskopie – und unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft:

> X1: [D]as ist aus unserer Sicht halt das Aussagekräftigste, wie die Reinheit nach dem NMR nachher bewertet wird. [...] Das ist halt ein [Zahlenw]ert nach HPLC, und nach NMR ist das mehr so ein Abschätzen. Man könnte es zwar auch versuchen, das exakter zu bestimmen, aber [...] das exakt zu bestimmen ist halt schwierig, weil man eigentlich genau wissen müsste, wie die Nebenverbindungen aussehen, um aus

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> dem NMR genau die Reinheit zu sagen. Deshalb ist das [mit der] Reinheitsangabe immer (...) so eine Sache (X1, 2.2.2012, P37).

Die aufgrund der NMR-Spektroskopie vergebenen Noten dienen nur zu internem Gebrauch; vermutlich deshalb, weil sie kaum auf quantitative Kriterien zurückgeführt werden können, die für Außenstehende ohne Weiteres nachvollziehbar wären. Nach außen wird die Reinheit von Verbindungen über Zahlenwerte angegeben, die in der HPLC ermittelt wurden. Dem Katalog lässt sich sogar entnehmen, welche Menge an Substanz mit einer bestimmten HPLC-Reinheit verfügbar ist.[88] Dass dies im Katalog verzeichnet ist, hat mit Anforderungen seitens der Kunden zu tun. Denn viele Pharmafirmen legen großen Wert darauf zu wissen, *wie* rein Verbindungen sind. Fungiert Reinheit als *market asset* oder Verkaufsargument (vgl. Gaudillière und Thoms 2013: 109), gilt dies erst recht für *quantifizierbare* Reinheit. Innerhalb des Unternehmens mögen die Noten aus der NMR-Spektroskopie als relevanter gelten – die Kunden haben andere Prioritäten:

> X1: [F]ür den Verkauf [spielt] die NMR-Reinheit keine echte Rolle [...]. Also, den Kunden ist es wichtiger, dass sie einen Wert, einen Zahlenwert kriegen, [...] dann sind sie zufrieden, wenn sie größer 90 % haben oder 92,5 % draufsteht. [...] Die Kunden gehen da halt normalerweise sehr formal vor. Die wollen eben ein bestimmtes Verfahren haben, womit es bestimmt wird, da kommt halt irgendeine Zahl raus, und die Zahl ist es dann (X1, 2.2.2012, P37).

Zahlenwerte suggerieren Objektivität. Dass sie nur zum Teil belastbar sind, ist allen klar, die mit der Flüssigchromatografie vertraut sind, Anbietern wie Abnehmern. Mein Gesprächspartner erläuterte dies am Beispiel der Vermessung der Fläche von *Peaks* im Chromatogramm; ein Bearbeitungsschritt, bei dem ich kurz zuvor eine Assistentin begleitet hatte. Sie probierte mit großer Gelassenheit, ob sie den einen oder anderen *Peak* noch über den Mindestwert für Reinsubstanzen heben konnte, indem sie am Bildschirm seine Grenzen verschob oder Neben-*Peaks* aus der Berechnung nahm:

88 Auch in der Literatur wird die Reinheit von Naturstoffen oft mit Zahlen aus der HPLC angegeben. Laut Pauli u. a. hängt dies damit zusammen, dass zur Trennung meist chromatografische Methoden verwendet werden; die entsprechenden Daten sind also vorhanden (vgl. 2012: 1251).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Diese Zahl, die kann ich ohne Probleme durch ein bisschen andere Integrationsgrenzen um zwei, drei Prozent in die eine oder andere Richtung verschieben, das ist überhaupt kein Problem. Aber trotzdem werden solche Zahlen geglaubt und ernst genommen (lacht)!
> I: Naja, das hat ja [Vorname Assistentin X17] gemacht, als ich unten war. Sie hat, wenn's so Grenzfälle gab, irgendwas so um die, was weiß ich, 75 % oder 80 %, hat sie noch versucht, den [einen kleinen] *Peak* rauszunehmen, den [anderen] *Peak*, ob es dann noch über die Grenze kommt oder eben nicht.
> X1: Ja, und das ist auch legitim. Es ist nicht so absolut zu sehen diese Zahl, auch wenn sie wirklich da draufsteht. [...] [D]as [hängt] immer sehr von dem Verfahren ab, und trotzdem werden eben die Werte sehr für bare Münze genommen, obwohl die eigentlich immer mit Vorsicht zu genießen sind (ebd.).[89]

Selbst dann, wenn diese Werte völlig unzweideutig ermittelt werden könnten – auf einer hohen HPLC-Reinheit zu bestehen, ist aus einem weiteren Grund nur bedingt hilfreich: Eine maximale Reinheit von Wirkstoffen sei in der frühen Forschung nicht immer erforderlich, so gern sie gesehen werde. Dementsprechend gebe es auf Druck der Kunden „immer wieder Bestrebungen, dass die Reinheit immer besser, immer besser, immer besser sein soll, dann gibt's bei uns bloß größer [als] 95 % zu kaufen" (ebd.). Letztlich sei dies aber unnötig. Die Tests, die Substanzen zu Beginn durchlaufen, funktionierten meist unabhängig davon, ob die Reinheit ein paar Prozent höher oder niedriger liege:

> X1: [D]as, was die Kunden damit machen, das funktioniert auch, wenn du 80 % bloß hast. Ich meine, die machen *Screening* und suchen eine bestimmte Aktivität, und wenn die Substanz aktiv ist, dann im nächsten Schritt wird sie sowieso aufgereinigt und man kuckt, ob die Aktivität noch da ist, ob die Aktivität denn von der Hauptverbindung kam oder nicht. Und das kann man genauso mit 80-prozentigen wie mit 95-

89 Wie sehr die ermittelten Werte von Messverfahren abhängen, war Gegenstand einer oben ausgelassenen Passage: „Das hängt auch mit dem Detektionsverfahren zusammen. Naja, vieles läuft nach UV-Detektion, wo praktisch die Absorption des UV-Lichts gemessen wird bei einer bestimmten Wellenlänge, das [ist] bei den synthetischen Substanzen zum Beispiel bei 215nm. Wenn man praktisch die gleiche Analytik [macht] und nicht bei 215, sondern bei 220 oder 210 messen würde, würde man da eine andere Reinheit rauskriegen! Welche stimmt jetzt? [...] Das ist [eben] ein Standardverfahren, was von den meisten halt akzeptiert wird" (X1, 2.2.2012, P37).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> prozentigen machen. Das kann auch bei 95-prozentigen genauso schiefgehen wie es bei 80-prozentigen schiefgehen kann (ebd.).

Auch bei hoher, aber nicht 100-prozentiger Reinheit sind somit fehlerhafte – in diesem Szenario falsch positive – Resultate im *Screening* nicht ausgeschlossen. Doch fällt es offenbar schwer, dem Reiz von Zahlen, die objektiv messbare Reinheit suggerieren, zu widerstehen. Dass Kunden derart „formal vorgehen“, wie mein Gesprächspartner betonte, und Wert auf möglichst reine Substanzen legen, mag zudem mit der Dominanz synthetischer Verbindungen zusammenhängen. Diese sind oft ohne Schwierigkeiten in hoher Reinheit verfügbar, sofern ergiebige Synthesewege entwickelt wurden. Erwartungen, welche durch die Synthesechemie geprägt sind, werden so erneut zu einem Hindernis für Naturstoffanbieter.

Das Unternehmen bevorzugt ebenso reinere Substanzen gegenüber weniger reinen, aber nicht um jeden Preis. Wenn es gelingt, mithilfe der üblichen Trennungsverfahren eine HPLC-Reinheit von mindestens 70–80 % zu erreichen, genügt das im Normalfall für Naturstoffe, die in den Verkauf gehen; zumindest dann, wenn die NMR-Spektroskopie zeigt, dass es sich um eine einzige Hauptverbindung handelt, und deren Molekülstruktur geklärt wurde. Ein höherer Reinheitsgrad geht zwangsläufig mit mehr Arbeit einher. Bis zu welchem Punkt Biomaterialien aufgetrennt werden, hängt davon ab, was für die angestrebten Ziele nötig ist und wie viel Aufwand angesichts dessen gerechtfertigt erscheint. Dies gilt für die Naturstoffchemie im Allgemeinen, wie in der erwähnten Metastudie unterstrichen wird:

> [I]n the practice of NP [natural product] chemistry research, a purified NP does not necessarily represent an SCE [single chemical entity], but may only have been purified to the degree necessary, e.g., for structure elucidation or identification. A SCE may be defined as a substance for which all chemical, physical, and biological characteristics can be attributed to a single molecular structure. [...] This is in line with practice for SCEs that are used and regulated as drugs: their purity plays a pivotal role in all pharmacopoeias worldwide (Pauli u. a. 2012: 1243).

Hohe Anforderungen an die Reinheit von Substanzen können insofern zu unverhältnismäßigem Zeitaufwand und übermäßigen Kosten führen (vgl. ebd.: 1254). Dieser Einwand lässt sich indes auch auf den Vorschlag beziehen, den die AutorInnen unterbreiten: Die Fraktionstiefe zu steigern, d. h. mehr Trennungsschritte durchzuführen, um eine höhere Anzahl an Verbindungen entdecken und Fehler minimieren zu können, welche auf die *residual complexity* von Naturstoffen zurückgehen (vgl. ebd.: 1253). Routinemäßig mehr Trennungsschritte durchzuführen, ginge jedoch zulasten

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

des Durchsatzes und hätte gravierende Auswirkungen auf Geschäftsmodelle. Die Frage ist stets: Was ist rein genug? Lohnt es sich, Proben weiter aufzutrennen, um reinere Substanzen zu gewinnen, inklusive solcher, die nur in geringer Konzentration enthalten sind? Oder ist es sinnvoller, sich mit einer niedrigeren Reinheit und den Hauptverbindungen zufriedenzugeben, dafür aber durch arbeitsteilige Abläufe rasch viele – relativ, aber nicht vollkommen – reine Verbindungen zu isolieren?

Welcher Reinheitsgrad anvisiert wird, ist eine zentrale Frage für einen Anbieter, dessen Tätigkeiten um die Auftrennung von Biomaterialien herum organisiert sind. Hierbei ist ein Mittelweg gefragt: Einerseits müssen die isolierten Verbindungen so rein sein, dass sie wie Substanzen synthetischer Herkunft ohne Verzögerungen getestet werden können; andererseits gilt es zu vermeiden, dass Bemühungen um eine höhere Reinheit den gesamten Prozess zu sehr aufhalten. Um mit einem Beispiel zu verdeutlichen, wie zwischen den Kriterien Durchsatz und Aufwand abgewägt wird: Die NMR-Spektroskopie wird in erster Linie genutzt, um die Reinheit von Verbindungen zu bestätigen und ihre Strukturformeln zu klären; nur in Ausnahmefällen wird ihr molekularer Aufbau mit einer solchen Fülle an Details – einschließlich ihrer räumlichen Anordnung, d. h. ihrer Stereochemie – bestimmt, dass ihr Status als *single chemical entities* etabliert werden kann. Nötig ist dies nur dann, wenn an einem Wirkstoff weitergeforscht wird.

Anbieter sind gleichwohl nicht darauf angewiesen, völlig eigenständig abzuwägen, welcher Reinheitsgrad angemessen ist und wie dieser gewährleistet werden kann. Vielmehr prägt die Spannung zwischen Reinheit und Unreinheit die Chemie als solche. Simon rückt diesen Aspekt gar ins Zentrum seiner Auseinandersetzung mit den Wissenspraktiken und epistemologischen Prämissen der Disziplin. Dies deutet er schon im Titel seines Beitrags an („The production of purity as the production of knowledge“) und hebt es in dessen erstem Satz hervor:

> Every chemist knows the importance of purity, or perhaps more obviously the significance of impurity. How many hours of an organic chemist's life are spent purifying the products of complex multi-step reactions with variable yields? Even the smallest impurity in the context of a reaction mixture can lead to experimental failure, and the presence of impurities in the products can easily give rise to errors in identification. […] I want to underline this active work of purification as a structuring element in the history and philosophy of chemistry (2012: 83f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Fokussiere man auf Reinigungspraktiken, drängen die potenziell schwerwiegenden Folgen jeglicher Verunreinigung in den Vordergrund (vgl. ebd.). Die damit einhergehende Privilegierung praktischer Fragen und spezifischer materieller Transformationen untergrabe in der Chemie freilich den stringenten Umgang mit theoretischen Prämissen. Für wissenschaftsphilosophische Überlegungen sei die Disziplin daher vor allem aufgrund ihres Status als „practical science“ oder, so der Titel eines Buches von Simon und Bensaude-Vincent, „impure science“ interessant (ebd.: 85). Bensaude-Vincent bezeichnet diese pragmatische Grundhaltung der Chemie als „operational realism“; im 19. Jahrhundert hätten Chemiker z. B. Begriffe wie „Atom“ oder „Molekül“ so verwendet, wie Handwerker Schrauben oder Nägel einsetzen, ohne weitgehende Gedanken bezüglich ihres ontologischen Gehaltes (2008: 52). Mit einem eloquenten Ausdruck spricht sie von „the long tradition […] of ontological non-commitment“ (ebd.: 45). Sie attestiert der Chemie eine Art ontologische Indifferenz: Ihr Hauptinteresse habe, wie ein Blick auf die *longue durée* ihrer Geschichte zeige, stets dem Ziel gegolten, mit konkreten Materialien etwas zu bewerkstelligen, nicht verallgemeinerbaren abstrakten Aussagen: „Chemical sciences are not aimed at unveiling the underlying reality beneath the surface. Rather they are dealing with a jungle of molecules and striving to take advantage of their dispositions“ (ebd.: 53).

Vor dem Hintergrund dieses Anwendungsbezugs der Chemie liegt nahe, dass sich der in Abschnitt 2.3 skizzierte Wandel der chemischen Praxis – welcher u. a. deren Methoden, Ziele und Einbindung in industrielle Verfahren betraf – darauf auswirkt, was unter einer Reinsubstanz verstanden wird. Schon die erwähnte Beschreibung der chemischen Analyse als „separation science“ gibt einen Hinweis darauf, wie Reinheit heutzutage produziert und sichergestellt wird: Die Prämisse ist, dass Ausgangsmaterialien immer feiner aufzutrennen sind. Bedenkt man, wie grundlegend Reinigungsvorgänge für die Chemie sind, überrascht es dennoch, dass kaum jemals explizit definiert wird, was eine reine Verbindung ist. Dies betont der Wissenschaftsphilosoph Jaap van Brakel, der in einem Beitrag zu „pure chemical substances“ eine Klärung versucht (vgl. 2008: 145). Auf seinen Definitionsvorschlag kann ich hier nicht eingehen; ich hebe lediglich einige Punkte hervor, die er bemüht, um den Zusammenhang zwischen Reinigungspraktiken und Definitionen zu beleuchten. Während van Brakels eigene Definition auf bei Phasenübergängen invariante Eigenschaften abstellt (vgl. 2008: 146f.), sieht er den Begriff in operationaler Hinsicht an die jeweiligen Trennungsmethoden gebunden:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Operationally a substance is pure if it is perfectly homogeneous after being subjected to successive modes of fractioning which are as different as possible and when attempts at further purification produce no further change in properties. Later refinements may show that what was once thought to be a pure substance is, after all, not pure. Different separation techniques set different standards of purity. The ideal pure substance would pass all types of ideal purification tests, i.e. tests with unlimited resolution (ebd.: 148).

Idealerweise müssten unendlich viele Trennungsdurchgänge stattfinden, um vollkommene Reinheit zu erreichen, oder zumindest so viele wie möglich (vgl. van Brakel 2000: 173). Das Unternehmen beschränkt sich demgegenüber auf eine feste Zahl von Reinigungsschritten – zwischen Auflösung und Durchsatz sind Kompromisse unumgänglich. Doch folgt es ähnlichen Prinzipien: Wiederholte Trennungen sollen eine homogene Zusammensetzung von Proben sicherstellen; zur Bewertung der Reinheit werden verschiedene Analyseverfahren herangezogen, obgleich die Trennung nur durch Säulenchromatografie erfolgt. Welche Substanzen gewonnen werden können, hängt auch von den verfügbaren Instrumenten und Methoden ab; moderne Verfahren wie die HPLC seien in der Lage, Verbindungen aus Gemischen herauszutrennen, die mit Methoden der klassischen Chemie nicht zu trennen seien (vgl. van Brakel 2008: 147). Reinheitskriterien variieren mithin je nach Kontext und Verfahren (vgl. ebd.: 160). Daraus folgt, dass die Abgrenzung zwischen Reinsubstanzen und Gemischen in der Praxis nie völlig trennscharf ist: „The distinction between pure substances and mixtures is vague, not in terms of definition, but because operational definitions always require pragmatic decisions in their application“ (ebd.: 157). Es bleiben immer Stoffe, die schwer einzuordnen sind, welche Definition man auch heranzieht. Was van Brakel treffend als „inspired adhockery“ bezeichnet, ist bisweilen unvermeidbar (ebd.: 149).

Vermutlich gilt dies nicht nur für Ausnahmefälle, die sich einer eindeutigen Zuordnung entziehen. Bestimmte Zielsetzungen, Kontexte oder Erwartungshaltungen können ebenso dazu führen, dass für eine Disziplin oder Branche typische Konventionen und Standards nicht hinreichen, um festzulegen, welcher Reinheitsgrad genügt und mithilfe welcher Kriterien dieser ermittelt werden kann. Es bleibt nur, eigene Prioritäten zu setzen: So strebt das Unternehmen einen hohen Durchsatz an isolierten Naturstoffen an, was zulasten von deren Reinheit geht; zugleich muss es Kunden entgegenkommen, die bevorzugen, dass alle Substanzen möglichst rein sind, und dabei mitunter dem Reiz von – Objektivität suggerierenden – Zahlen erliegen. Reinheit, so wird deutlich, ist ein Resultat von Aushand-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lungsprozessen, in deren Rahmen verschiedene Anforderungen, Präferenzen und Verfahren zusammentreffen. Besonders sticht dies ins Auge, wenn sich verschiedene Kriterien überlagern; z. B. Noten, die auf der Grundlage der Interpretation von NMR-Spektren zu internem Gebrauch vergeben werden, und prozentuale Werte aus der HPLC, mit denen die Reinheit im Katalog beziffert wird.

Wenn Reinheit – wie auch immer sie beurteilt wird – das Resultat rekurrenter Trennungs- und Analysevorgänge ist, erinnert dies an die These des Wissenschaftshistorikers Hasok Chang, dass die Chemie eine Erkenntnismodalität verkörpert, die er als *Compositionism* bezeichnet. Damit ist gemeint, dass in Theorie und Praxis der Chemie weniger auf das Ganze, sondern auf Teile fokussiert werde; oft gehe es darum, Bestandteile zu identifizieren, die, so die Annahme, gemeinsam vermischte Stoffe bilden, aber auch voneinander getrennt werden können und im Zuge dieser Umwandlungen selbst keine Veränderungen erfahren (vgl. 2011: 257). Objekte werden in der Chemie demnach systematisch auf Konfigurationen einzelner Elemente zurückgeführt (vgl. ebd.: 255). Eine derartige Charakterisierung als *Compositionism* lässt sich ebenso auf das Geschäftsmodell des Unternehmens übertragen: Im Vordergrund stehen einzelne Inhaltsstoffe, auf welche der Aufbau von Biomaterialien reduziert wird. Die richtungsweisende Prämisse ist, dass Bestandteile von Lebewesen, sofern sie in Reinsubstanzen aufgespalten sind, auf dieselbe Weise genutzt werden können wie andere Stoffe; eine Sonderrolle aufgrund ihrer biotischen Herkunft wird verneint. Aus Organismen Naturstoffe zu isolieren und diese zu Rohmaterialien der Forschung zu machen, ist insofern ein plausibler Ansatz und entspricht den Erwartungen von Kunden, welche die Verfügbarkeit von Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur voraussetzen.

Wie entscheidend die Reinheit von Substanzen als Ziel und Referenz sämtlicher Prozesse ist, erwies sich als unübersehbar: Angesichts des enormen Aufwands, den die MitarbeiterInnen alltäglich im Rahmen so penibel wie routiniert ausgeführter Trennungs- und Analyseprozeduren auf sich nahmen, bleibt kein anderer Schluss. Doch gilt es zwischen Reinheitsgrad und Durchsatz abzuwägen. Das Ziel ist, Biomaterialien schnell und zuverlässig aufzutrennen – auch wenn sich so nicht alle Substanzen gewinnen lassen, Trennungsverfahren nie für sämtliche *Peaks* gleichermaßen geeignet sind und die Reinheit teils hinter dem zurückbleibt, was mit mehr Trennungsschritten möglich wäre. Dem Leiter der Forschungsabteilung war dies bewusst: „[D]as ist irgendwo ein Kompromiss“ (X1, 2.2.2012, P37). Was unter einer Reinsubstanz verstanden und wie die Reinheit der Arbeitsmaterialien der Naturstoffchemie ermittelt und sichergestellt wird,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ist nicht nur ein Thema wissenschaftlicher Debatten. Zugleich ist es eine praktische und ökonomisch relevante Frage.

3.4 Sammeln und Anhäufen: Der Reiz der großen Zahl

Gegen Ende der Sammeltour, die ich mit dem Leiter der Forschungsabteilung unternommen hatte, luden wir einige Plastiksäcke mit Pflanzenmaterial in den Kofferraum seines Autos, sauber getrennt nach Spezies und Pflanzenteilen, neben Belegexemplaren von allen Standorten (vgl. Feldnotizen, 9.9.2011, P196ff.). Ich war dankbar für seine Hilfsbereitschaft und froh über die Offenheit, mit der er meinen naiven Nachfragen begegnete. Umso überraschter war ich einige Monate später, als ich in der Weihnachtszeit ein kleines Präsent erhielt – wie alle MitarbeiterInnen, die Pflanzenmaterial oder Bodenproben mitgebracht hatten. Meist werden Pflanzen indes von Lieferanten erworben, da es ein enormer Aufwand ist, ausreichende Mengen zu sammeln. Mindestens ein großer Müllsack voll von Früchten, Blättern, Zweigen, Rinde oder Wurzeln ist nötig, damit wenigstens 500g getrocknetes Rohmaterial für die Isolierung von Reinsubstanzen zur Verfügung stehen (vgl. X1, 1.9.2011, P62). Selbst in diesem Maßstab zu sammeln, ist im Normalfall zu zeitaufwendig. MitarbeiterInnen, deren Aufgaben eigentlich in anderen Bereichen liegen, verfügen oft weder über botanisches Spezialwissen noch über die nötige Ortskenntnis. Der Zugang zu Pflanzenmaterial ist daher üblicherweise anders organisiert als bei unserer Sammeltour, die eine Ausnahme darstellte und gleichwohl die Bedeutung des Sammelns für das Geschäftsmodell illustriert.

Die Möglichkeit des Zugangs zu diversen Biomaterialien stellt eine Grundvoraussetzung der Forschungen und geschäftlichen Aktivitäten des Unternehmens dar. Praktiken des Zusammentragens vorgefundener Objekte und des Umgangs mit Sammlungen sind, so möchte ich zeigen, nicht nur ein Vorspiel zur Forschung, sondern grundlegende wissenschaftliche Praktiken, ob MitarbeiterInnen selbst oder externe Lieferanten sammeln (vgl. Kohler 2007: 430ff.). Angesichts der fortbestehenden Abhängigkeit der Naturstoffchemie von der Verfügbarkeit pflanzlicher und mikrobieller Rohmaterialien lässt sich durchaus von einer „Wiederkehr der Naturgeschichte auf molekularer Ebene“ (Müller-Wille und Rheinberger 2009: 122) sprechen. Allen historischen Differenzen zum Trotz gilt: Auch im Zeitalter der Experimentalwissenschaften ist das Sammeln biologischer Materialien entscheidend für die Produktion von Wissen in einigen Zweigen der Lebenswissenschaften und der Chemie (vgl. Strasser 2012: 311).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Im Folgenden möchte ich einige Aspekte des Geschäftsmodells betrachten, die damit zusammenhängen, dass Rohmaterialien und Produkte Bedingungen unterliegen, die für Sammlungen im Allgemeinen charakteristisch sind. Probleme wie auch Lösungsansätze im Umgang mit akkumulierten Objekten ähneln sich in vielen Bereichen.

Ein Begriff, den Latour am Beispiel von botanischen Gärten und Museen der frühen Neuzeit geprägt hat, ist hilfreich, um diese Gemeinsamkeiten in den Blick zu nehmen: Proben von entfernten Orten wegzuschaffen und sie in bestimmten Einrichtungen zu konzentrieren, mache letztere zu „Centres of calculation“ (1987: 232). Dinge zu mobilisieren und anzuhäufen, stelle eine grundlegende Voraussetzung wissenschaftlichen Arbeitens dar: „[T]he history of science is in large part the history of the mobilization of anything that can be made to move and shipped back home for this universal census“ (ebd.: 225). Was in Umlauf gebracht wird, ist nicht Wissen als solches, sondern Wissensdinge, Datensätze oder Schriftstücke in bestimmten Formaten oder Verpackungen. „Knowledge in Transit“ ist auf „[m]obile Objekte“ angewiesen, um die Titel zweier einschlägiger Artikel aufzugreifen (Secord 2004; Vogel und Bauche 2016). Dinge sind dabei nicht als vermeintlich stabile Einzelentitäten von Bedeutung, sondern „als Teil eines relationalen Gefüges aus menschlichen und nicht-menschlichen Akteuren“ (Vogel und Bauche 2016: 305). Solcherlei Zusammenhängen nachzugehen, schärft den Blick dafür, wie über konkrete Gegenstände vermittelte Beziehungen konstituiert sind. Die Asymmetrien, welche dabei oftmals zutage treten, entsprechen freilich nicht immer dem Bild ungehinderter Ströme, das der Begriff der Zirkulation nahelegt – vor allem dann, wenn darüber hinaus die Existenz von Peripherien und Zentren unterstellt wird und die Position des Zentrums stillschweigend von vornherein vergeben ist (vgl. Roberts 2014: 233f.).). Folgerichtig warnt der Wissenschaftshistoriker Warwick Anderson vor der leichtfertigen Rede von globalen Strömen – vor der Denkfigur, die er als „hydraulic turn“ bezeichnet (2014: 372): „[T]he problem with postulating global flows and circulations is the way this formula glosses over historical and cultural analysis, and thereby obscures the politics of globalisation. It tends to naturalise globalisation, to erase its histories and origins, to evade analysis of power“ (ebd.: 377). Dies ebne heterogene Konstellationen ein und privilegiere bestimmte Akteure und Güter; die unausgesprochene Prämisse sei, dass reibungslose Zirkulation den Normalfall darstelle (vgl. ebd.: 377f.). Dass Ströme von Dingen oder Schriften stocken können und mitnichten stets absehbaren Mustern folgen, verdeutlicht exemplarisch ein Beitrag zur Geschichte des globalen Handels mit Heilpflanzen aus Lateinamerika im 18.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Jahrhundert. Begriffe aus dem semantischen Feld der Ströme seien in diesem Zusammenhang nur bedingt geeignet:

> The language of „liquidity" so prevalent in research on the „circulation" of knowledge or the „flow" of commodities today has tended to obscure the fact that the world has never been an even medium of transmission – that only very few of America's or, for that matter, the world's, natural products actually became globally consumed goods (Gänger 2015: 46f.).

Asymmetrien und ungleiche Nutzungsmöglichkeiten sind zu erwarten, wenn Dinge – im Fall der Naturstoffchemie u. a. Biomaterialien und isolierte Substanzen – zirkulieren. Es geht um Fragen, die sowohl in ökonomischer und politischer Hinsicht ins Gewicht fallen wie auch die Produktion von Wissen betreffen: Wer hat unter welchen Bedingungen Zugriff auf bestimmte Gegenstände oder Materialien und kann diese auf eine spezifische Weise als Ressourcen gebrauchen?

Sammlungen anzulegen und zu verwalten, ist aus diesem Blickwinkel mehr als nur ein Bestandteil von Wissenspraktiken. Es markiert den Auftakt zu Transformationsprozessen, die über die Produktion von Wissen hinausreichen; die Etablierung von *centres of calculation* setzt Akkumulationszyklen voraus, die auch in wirtschaftlicher und machtpolitischer Hinsicht zu Veränderungen führen können (vgl. Latour 1987: 219ff.). Zu sammeln ist nicht nur „als Wissen" bedeutsam (vgl. Heesen und Spary 2001): „[Ö]konomische Prozesse" sind – so betonen Güttler und Heumann programmatisch zum Thema „Sammlungsökonomien" – nicht nur „als Randerscheinung, als Kontext oder Fußnote von Wissensdingen und Sammlungen" relevant; sie sind „ein wichtiges Konstitutionsmerkmal" (2016a: 9). Um dies anhand einer Fallstudie zu verdeutlichen: Die Wissenschaftshistorikerin Kerstin Pannhorst beschäftigt sich mit Hans Sauter, einem kommerziellen Sammler, der zu Beginn des 20. Jahrhunderts Unmengen an noch unbeschriebenen Insekten aus Formosa, dem heutigen Taiwan, an europäische Museen sandte und so seine vermeintlich periphere Lage als Machtfaktor ins Spiel brachte. Sauter war bemüht, die Sammlung, den Transport, die Dokumentation und den Versand von Insekten effektiv durchzuorganisieren, oft arbeitsteilig und auf einen hohen *Output* fokussiert (vgl. 2016: 235ff.). Seine „Insektenpraktiken" antizipierten wissenschaftliche wie geschäftliche Konkurrenzsituationen und sollten in beiderlei Hinsicht eine vorteilhafte Verhandlungsposition sichern (ebd.); dabei ging es in den Verhandlungen mit den Empfängern seiner kistenweisen Sendungen nicht nur um deren Geldwert, sondern auch um prioritären

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Zugriff auf gesammelte Objekte und die Zuschreibung von wissenschaftlichem Prestige, u. a. bei der Namensgebung für Spezies. Die Folgerung, dass „wissenschaftliche Objekte nur durch Handelspraktiken mobil gemacht werden können“, ist angesichts dessen plausibel (ebd.: 241). In meinem Fallbeispiel ist eine ähnliche „Verflechtung ökonomischer und wissenschaftlicher Strukturen“ im Rahmen „objektzentrierte[r] Wissensproduktion“ erkennbar (ebd.): So zählen die Kollektionen gelagerter Biomaterialien, isolierter Naturstoffe und synthetischer Derivate zu den Vermögenswerten und zum Verkauf angebotenen Produkten des Unternehmens wie auch zu dessen Forschungsobjekten. Insbesondere Substanzbibliotheken stellen eine in mehrfacher Hinsicht wertvolle Voraussetzung für die Entdeckung neuer Wirkstoffe und kommerziellen Erfolg dar. In der Literatur werden sie treffend als ‚Kronjuwelen‘ von Firmen beschrieben:

> Compound libraries and their management are a key aspect of screening and remain an area of very high importance in most companies [...]. Because of the expense of assembling a library and the importance to discovery efforts, these are seen as the „family jewels“ (Janzen 2014: 1163).

Das Unternehmen verfügt – im Gegensatz zu den riesigen Bibliotheken großer Firmen – lediglich über etwas mehr als 20000 Naturstoffe (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Um unverzichtbare Vermögenswerte handelt es sich dennoch im wortwörtlichen Sinne: Biomaterialien und isolierte Substanzen sind nicht nur Objekte der Forschung – sie bilden ein Warenlager. Sofern im Warenlager, wie die Historikerin Monika Dommann zeigt, „materielle[r] Raum, epistemische Praktiken und ökonomische Organisation“ gekoppelt sind (2012: 50), gilt dies umso mehr für Waren, die für sich genommen schon in Sammlungen geordnete Wissensdinge darstellen: Die Verflechtung ökonomischer und wissensbezogener Prozesse wird gleichsam gedoppelt. *Dass* Wissensproduktion, ökonomische Wertschöpfung und Akkumulationszyklen zusammenhängen, liegt hier auf der Hand; es bleibt die Frage, *wie* Objekte ausgewählt, geordnet und verworfen werden, um Sammlungen zu konstituieren, zu pflegen und zu verwerten. Auf welche Art und Weise schaffen die Sammlungen des Unternehmens einen epistemischen und kommerziellen Mehrwert, der über die Anhäufung vieler einzelner Gegenstände hinausgeht?

Die Zirkulation von Biomaterialien als Handel mit spezifischen Waren zu betrachten, ist auch angesichts vergleichbarer Praktiken in früheren Jahrhunderten aufschlussreich. So postulieren die Wissenschaftshistorikerinnen Londa Schiebinger und Claudia Swan, dass die Botanik der frühen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Neuzeit aufgrund des Ausmaßes und der Reichweite der damit verbundenen Handelsströme und wissenschaftlichen Netzwerke in jeglicher Hinsicht groß gewesen sei: „Botany was ‚big science' in the early modern world; it was also big business, enabled by and critical to Europe's burgeoning trade and colonialism" (2005: 3). Für den heutigen Handel mit Biomaterialien gilt dies nicht minder; in Bezug auf den globalen Export von Heilpflanzen nennt eine Studie für den Zeitraum von 1991 bis 2003 z. B. ein jährliches Handelsvolumen von beinahe 500.000 Tonnen (vgl. Lange 2006: 159). Mehr als 3000 Heil- und Aromapflanzenspezies werden international mit einem Volumen von über einer Tonne pro Jahr gehandelt; sie stammen überwiegend aus Wildsammlungen (vgl. Melisch 2007: 23f). Deutschland spielt als Sitz zahlreicher Zwischenhändler eine zentrale Rolle; es gehört zu den wichtigsten Import- und Exportländern von Heilpflanzen. Diese werden größtenteils als Rohware aus dem Ausland importiert und weiterverarbeitet zu höheren Preisen exportiert (vgl. ebd.: 24f.). Heilpflanzen machen dabei nur einen kleinen Anteil am Volumen gehandelter Biomaterialien aus; insgesamt zirkulieren viel größere Mengen. Die Hauptabnehmer sind in anderen Branchen zu finden, z. B. im Nahrungsmittel- oder Futtersektor; der Handel mit pflanzlichen Rohmaterialien ist keineswegs ein Nischensegment. All dies legt nahe, dass Naturstoffe vor dem Hintergrund massiver Ströme diverser Ressourcen und weit verzweigter Netze von Lieferanten und Zwischenhändlern gewonnen werden.

3.4.1 Sammeln und Bestellen: Wie kommt das Unternehmen an Biomaterialien?

Wie die genannten Zahlen nahelegen, gibt es einen florierenden Handel mit Pflanzen und Pflanzenteilen. Es überrascht daher nicht, dass MitarbeiterInnen nur in Ausnahmefällen selbst Pflanzen sammeln. Mikrobielle Materialien unterliegen anderen Bedingungen: Kleine Mengen einer Bodenprobe genügen, um anschließend im Labor Pilze oder Bakterienstämme vermehren zu können – dauerhaft und in beliebiger Quantität, sofern sich der jeweilige Mikroorganismus kultivieren lässt. Bodenproben werden folglich größtenteils selbst gesammelt, in erster Linie in EU-Ländern, um Probleme mit den Richtlinien zu *Access & Benefit-sharing* im Sinne der CBD zu vermeiden (siehe Abschnitt 2.6 und 4.3.2). Auf Lieferanten wird nur zurückgegriffen, wenn Material aus extremen oder unzugänglichen Habitaten gefragt ist; als Beispiel wurden Proben von Vulkanböden aus Kenia genannt. Mein Gesprächspartner ergänzte, dass man an und für sich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

auch solche Proben selbst sammeln könnte, doch wäre dies nicht CBD-konform; aus Gründen der Rechtssicherheit habe das Unternehmen vertraglich abgesicherte Lieferungen aus Kenia bevorzugt (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Wie leicht Proben zugänglich sind, ist nicht zuletzt eine rechtlich-administrative Frage.

Ungeachtet aller Einschränkungen durch gesetzliche Vorgaben und der dadurch motivierten Zurückhaltung beim Sammeln: Die Weihnachtspräsente für KollegInnen, die im Laufe des Jahres Proben mitgebracht haben, verdeutlichen, dass dies aus geschäftlicher Sicht erwünscht ist. Viele Beschäftigte entsprechen dieser Erwartungshaltung bereitwillig: Alles Mögliche werde im Urlaub oder im eigenen Garten aufgelesen, so berichtete mir der Kollege, welcher für die Extraktion der Materialien zuständig war. Als er mir dies erzählte, stand in seinem Labor z. B. ein Plastikschälchen mit einer Probe eines mexikanischen Maispilzes herum, die jemand aus dem Urlaub mitgenommen hatte. In diesem Fall handelte es sich nicht um eine Bodenprobe, sondern um ein vor Ort erworbenes Nahrungsmittel; *Cuitlacoche*, als ‚mexikanischer Trüffel‘ bekannt, eine Spezialität der mexikanischen Küche, die aus mit einem Pilz befallenen Maiskörnern besteht (vgl. X6, 5.10.2011, P111). Neugier bezüglich der Inhaltsstoffe von Lebewesen ist auf individueller Ebene ein wichtiges Motiv und bildet das Gegenstück zum breit gestreuten Interesse an Zufallsfunden, welches das Geschäftsmodell prägt. Im Kreise der KollegInnen äußere sich diese Neugier in regelmäßigen Nachfragen, was aus mitgebrachten Materialien geworden sei; teils arte dies zu einem scherzhaften Wettstreit aus, wessen Proben „am besten laufen“, also am meisten neue oder ungewöhnliche Naturstoffe enthalten (X1, 11.6.2015, P565).[90]

Damit Bodenproben mitgebracht werden können, stattet der zuständige Mikrobiologe seine KollegInnen mit kleinen Beuteln und einem Merkblatt mit Instruktionen aus – ein regelrechtes Sammelkit: „Also, wenn je-

90 Mitunter kann Neugier dazu führen, dass rechtliche Grauzonen ausgenutzt werden, wie das genannte Beispiel nahelegt: In diesem Fall wurde offenbar ein Nahrungsmittel in handelsüblicher Menge erworben; die Absicht, dieses zu einer Ressource der Forschung zu machen, war dem Verkäufer vermutlich nicht klar, sofern der Käufer zu diesem Zeitpunkt überhaupt entsprechende Hintergedanken hegte. Sollte aus dem Pilz ein erfolgreiches Produkt entstehen, wäre es schwierig, im Nachhinein Modalitäten für einen gerechten Vorteilsausgleich auszuhandeln. Erneut zeigt sich, dass die Regulierung im Sinne der CBD den Realitäten der Forschung nicht gerecht wird. Nicht ganz korrekte individuelle Verhaltensweisen sind nichts als ein Symptom eines Problems, das in diesem System grundsätzlich angelegt ist.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mand in den Urlaub fährt, in ein CBD-konformes Land, oder auf eine Konferenz geht, dann kriegt er gerne sowas mit" (X4, 22.2.2012, P23). Er zeigte mir dabei einen Probenbeutel mit einer unscheinbaren Menge an Erde als Inhalt sowie ein Merkblatt, in das handschriftlich einige Details zum Fundort eingetragen waren. Spontaneität ist beim Sammeln erwünscht, doch wird versucht, sie in geregelte Bahnen zu lenken: Proben sollen so verpackt und transportiert werden, dass sie gut zu konservieren sind; zudem sind Angaben zum Fundort sowie dessen geologischer und ökologischer Beschaffenheit nötig, die anschließend in eine Datenbank übernommen werden (vgl. ebd.). Auf dem Merkblatt wurden zudem einige „Beispiele für interessante Proben" genannt, u. a. „Erde um die Wurzeln" und weitere Habitate, die einem vielfältigen mikrobiellen Leben förderlich sind (ebd.): „Im Englischen gibt es so ein Wort, das heißt *litter*, *leaf litter*, also das ist: Man erkennt noch, dass das mal Blätter waren, aber es ist noch kein Kompost, aber auch nix mehr Grünes, so eben dieser Zwischenbereich, da gibt's auch eben interessante Sachen" (ebd.). Darüber hinaus ist das Merkblatt nicht allzu spezifisch; aus gutem Grund ist lediglich die Rede von „Beispiele[n] für interessante Proben". Präzise Angaben wären hinfällig angesichts der nur im Ansatz erschlossenen mikrobiellen Biodiversität des Erdreichs; exemplarische Leitlinien sollen aber die Chancen auf brauchbare Zufallsfunde verbessern. Ferner sind Ausschlusskriterien verzeichnet, die – wie der Hinweis „kein Kot" – in erster Linie dazu dienen, „die Sammler zu schützen. Ich möchte auch nichts vom Mittelstreifen der Autobahn, egal, ob der interessant ist oder nicht (lacht)" (ebd.).

Die Anweisungen, die den Probenbeuteln beiliegen, verweisen auf typische Merkmale von Sammlungspraktiken (vgl. Kohler 2007: 432): Eine mehr oder weniger große Menge spezifischer Objekte muss vor Ort gefunden, verpackt und abtransportiert werden – Tätigkeiten, die wechselhaften, im Voraus kaum absehbaren lokalen Bedingungen unterliegen und für Sammler mitunter unangenehm oder anstrengend werden. Die Schwierigkeiten, die auftreten können, wenn MitarbeiterInnen nebenbei sammeln, unterscheiden sich vom Ausmaß her, aber nicht grundsätzlich von denjenigen, mit denen Lieferanten regelmäßig zu kämpfen haben. Dies zeigte sich im Gespräch mit dem Leiter der Forschungsabteilung und einer Kollegin, die für die Pflanzenbeschaffung zuständig war. Sie betonten, dass auch Spezies, die vor Ort weit verbreitet sind, schwer zu beschaffen sein können, oft aus banalen Gründen – man muss „halt jemanden finden, der sich da hinstellt und das Zeug ausrupft" (X1, 2.2.2012, P37). Gerade bei größeren Quantitäten kann dies ein Problem sein, wie mir die beiden anhand eines Beispiels erklärten:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Also, das wollten wir auch von einer bestimmten Art, die es halt zum Beispiel in Griechenland gibt, die da auch gar nicht so selten ist wohl. [...] [Davon] wollten wir halt, weiß nicht, 20, 30 Kilo haben, und gut, das war dann halt nicht so einfach, aber im Endeffekt hat's dann doch geklappt, [...] wir haben dann da im Endeffekt einen Diplomanden gefunden, der da /
> X9: Von der Uni in Griechenland /
> X1: Der das dann für uns gesammelt hat. [...] Das ist dann nicht so einfach zu organisieren, und wenn die Pflanze dann eben nicht [in der Nähe] wächst, sondern in Griechenland und wir eben akut keinen kennen, der da in Griechenland rumläuft für uns, dann ist es halt wieder schwieriger und da kann's dann natürlich auch schon teurer werden, wenn ich dann unserem Kontakt da sage, der halt normalerweise bei Köln aktiv ist: „Fahr mal nach Griechenland und sammel uns diese Pflanze!“ Das kostet dann gleich ein paar Euro (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

Besonders ins Gewicht fallen die geschilderten Schwierigkeiten, wenn Material von einer exakt definierten Spezies nötig ist und nicht etwa von mehreren möglichen Pflanzen aus einer taxonomischen Familie. Um zu sammeln, muss man zunächst finden; je enger die Auswahl der infrage kommenden Objekte umgrenzt ist, desto mehr Aufwand ist mit dem Finden verbunden. Mitunter ist umfassende botanische Expertise nötig, um Arten und lokale Varianten zuverlässig erkennen und voneinander abgrenzen zu können. Mein Gesprächspartner erläuterte dies am Beispiel einer Spezies, die bei unserer Sammeltour nur an wenigen Standorten zu finden war: „Da gibt's verwandte Arten, die so ähnlich aussehen, da muss man dann auch aufpassen, dass man wirklich dasselbe hat, und wer weiß, ob unseres nicht doch sowieso schon ein Hybrid war (lacht)“ (ebd.)! Wer auch immer diese Aufgabe übernimmt: Zu sammeln geht mit zeitlichem, logistischem und finanziellem Aufwand einher, zumindest dann, wenn mehr benötigt wird als einzelne Bodenproben in einem Plastikbeutelchen. Bei Pflanzen ist dies stets der Fall; normalerweise werden sie daher nicht selbst gesammelt. Bodenproben bilden insofern eine Ausnahme von der Regel.

Bei den Lieferanten handelt es sich um Anbieter, die z. B. gemahlenes Pflanzenmaterial bereitstellen. Teils sind sie auf den Handel mit Heilpflanzen spezialisiert, mitunter mit einer geografischen Fokussierung auf einzelne Länder, teils liefern sie breit gefächert Material aus diversen Regionen und an Kunden aus verschiedenen Branchen, ob diese nun Tee, Gewürze, Extrakte oder Naturstoffe produzieren: „ganz normale Lieferanten [...], die eben standardmäßig mit Baldrianpulver oder sowas handeln“ (X1,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2.2.2012, P37). Darunter gibt es einige „Stammlieferanten", bei denen üblicherweise zuerst angefragt wird, so berichtete mir die zuständige Mitarbeiterin; „wenn die unsere Pflanzen nicht besorgen und beschaffen können, [...] dann kucken wir im Internet [...], wo wir die Pflanzen beschaffen können" (X9, 2.2.2012, P37). Viele Lieferanten bieten nicht nur ein fixes Sortiment an katalogisierten Pflanzenmaterialien an: „Häufig haben die natürlich auch weitere Kontakte und können dir manchmal auch Sachen besorgen, die bei ihnen nicht im Katalog stehen" (X1, 2.2.2012, P37). Anbieter, bei denen regelmäßig bestellt wird, spielen eine große Rolle, vor allem aufgrund ihrer durch vorherige Aufträge erwiesenen Zuverlässigkeit. Immer wieder wurde mir z. B. ein Lieferant genannt, auf den das Unternehmen seit Langem zurückgreife, da er verlässlich weltweit sammle bzw. sammeln lasse (vgl. X6, 5.10.2011, P123). Gerade für Materialien, die schwer zu beschaffen seien, sei dieser Lieferant ein wichtiger Geschäftspartner, „den [...] wir halt auch an[fragen], wenn wir bestimmte Pflanzen besorgen müssen oder wollen, dass er dann eben seine vielfältigen Kontakte nutzt und sieht, ob er die Pflanzen dann besorgen kann" (X1, 2.2.2012, P37). Beziehungen zu Anbietern zu knüpfen und zu pflegen, mit denen man positive Erfahrungen gemacht hat, ist von entscheidender Bedeutung.

Gute Lieferanten verkaufen korrekt bestimmtes Material frei von Vermischungen und erledigen zuverlässig alle im Umgang mit dem Zoll und Sammelgenehmigungen anstehenden Formalitäten. Die Qualität ihres Angebots umfasst somit mehrere Dimensionen. Abgesehen vom Preis sei maßgeblich, so die zuständige Kollegin, „ob sie auch die richtigen Pflanzen beschaffen, dass wir sicher sind, dass wir das Richtige bekommen, das wir nachgefragt haben" (X9, 2.2.2012, P37). Der Leiter der Forschungsabteilung ergänzte, dass es in dieser Hinsicht regelmäßig Probleme gebe: „[W]ir erleben es immer wieder, dass man irgendwas bestellt und dann nicht das kriegt, was man eigentlich kriegen wollte" (X1, 2.2.2012, P37). Gerade Anbieter aus China und Indien – beide zählen zu den wichtigsten Ursprungsländern international gehandelter Heilpflanzen (vgl. Melisch 2007: 25) – seien dafür bekannt, dass die Qualität ihrer Produkte nicht immer den Ansprüchen genüge: Von dort sei eine große Vielfalt an Pflanzen relativ günstig zu bestellen, Fehler oder Verwechslungen bei den gelieferten Materialien seien aber nicht selten (vgl. X9, 2.2.2012, P37). Doch sind nicht alle Schwierigkeiten den Lieferanten anzulasten: Zum Teil, so räumte die Mitarbeiterin ein, sei die unternehmensinterne Qualitätskontrolle ebenfalls unzureichend. Zu überprüfen, ob die richtigen Pflanzen geliefert wurden, falle oft schwer; aus mehreren Gründen, von mangelnder botanischer Expertise bis zu materiellen Faktoren:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: [B]ei vielen Pflanzen bekommt man kein brauchbares Herbarmuster dazu. [...] [W]enn man die auf dem Markt einkaufen lässt oder [...] nur einen Zwischenhändler hat, und im Zweifelsfall das Material dann schon gemahlen geliefert wird, dann hat man Schwierigkeiten, das zu überprüfen (X1, 2.2.2012, P37).

Oft sind Fehllieferungen nur mit Verzögerung feststellbar: Dann, wenn die chemische Analyse zu unplausiblen Ergebnissen führt. Selbst in diesem Fall ist es angesichts der Fluktuation der Inhaltsstoffprofile nicht einfach, Fehler eindeutig zu identifizieren:

> X1: [E]s gibt alle Abstufungen. Manchmal sind wir uns nicht sicher: Ist das jetzt das Richtige oder Falsche? War das vielleicht nur zur falschen Zeit gesammelt und deshalb [sind] die erwarteten Substanzen nicht drin? [...] Manchmal weiß man eindeutig: Es ist garantiert nicht das, was ich haben wollte, sondern irgendwas Anderes, ich weiß aber nicht, was es ist. Und es gibt auch Fälle, wo man anhand der chemischen Ergebnisse dann sagen kann: Es ist garantiert nicht die Pflanze, die ich haben wollte, sondern garantiert die und die andere Pflanze (ebd.).

Noch schwieriger ist es, die Ursachen von Fehler zu ermitteln. Ob Materialien beim Anbieter oder erst nach Eingang im Unternehmen verwechselt wurden, sei nicht ohne Weiteres nachzuvollziehen, wie der Leiter der Forschungsabteilung eingestand (vgl. ebd.). Nur dann, wenn naheliegt, dass Anbieter wissentlich falsche Ware geschickt haben, wird manchmal versucht, Fehler nachzuweisen und zu reklamieren. Mein Gesprächspartner erzählte von einem länger zurückliegenden Fall:

> X1: [I]ch habe da ein paar Lieferanten, mit denen wir früher mal was gemacht haben, auf dem Kieker. Da bin ich mir sicher, dass die systematisch die falschen Sachen geliefert haben. [...] [D]as [war] noch, [als] die größere Zahlen von unterschiedlichen Pflanzen aus einem Land liefern sollten, und wir eben nicht gesagt haben: „Wir wollen genau das und das und das haben“. Und da war es in mehreren Fällen, in vielen Fällen, sage ich mal, so, dass sie offensichtlich leicht zu sammelnde Pflanzen geteilt haben und die eine Hälfte kommt halt in die Tüte mit dem einen Namen und die andere kommt in die Tüte mit dem anderen Namen! [...] Das haben wir häufig aber erst sehr, sehr viel später festgestellt, da hat das eben Jahre gedauert, bis wir dann die ganzen Pflanzen entsprechend analysiert hatten. Und wenn man dann eben feststellt, zwei Pflanzen, die eben taxonomisch völlig unterschiedlich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> sind, sehen vom Profil her völlig identisch aus, dann ist das sonnenklar, dass es so gemacht wurde (ebd.).

Manche Fehler sind gleichwohl auf den ersten Blick sichtbar: Pflanzenteile werden nicht immer so fein gemahlen, dass mit bloßem Auge nichts mehr erkennbar ist. Ist dies der Fall, bleibt ein oberflächlicher morphologischer Abgleich möglich. Mir wurde von einer aktuellen Bestellung aus China berichtet, bei welcher die gelieferten Materialien völlig anders als erwartet aussahen. Einzelne Früchte und Nadeln waren noch zu sehen; die bestellten Zweige eines Nadelbaums waren offenbar mit solchen einer anderen Spezies verwechselt worden. Der Lieferant räumte den Fehler auf Nachfrage ein, die Ursache blieb aber offen: „[O]b das nun Absicht war, keine Ahnung. Vielleicht ist *Thuja* billiger als das andere, wissen wir nicht. Vielleicht war das gerade nicht verfügbar" (ebd.). Ob es sich im Einzelfall um Absicht oder Versehen handelt: Die Fallbeispiele verdeutlichen, wie wichtig es ist, sich darauf verlassen zu können, dass Anbieter „das Richtige" liefern. Dabei steht weniger im Vordergrund, wie korrekt Biomaterialien taxonomisch bestimmt wurden, sondern in erster Linie, dass bei Bedarf mehr von denselben oder möglichst ähnlichen Pflanzen verfügbar ist. Die Relevanz der Artbestimmung ist pragmatisch begründet:

> X1: [D]as Entscheidende ist ja nicht, wie genau es bestimmt ist und wie es wirklich heißt, sondern das Entscheidende ist, dass man von vergleichbarem Material gegebenenfalls was nachbekommen kann. Und dazu ist es in vielen Fällen schon wichtig, die genaue Art zu wissen und die genaue Herkunft zu wissen und / Es kommt auch vor, dass Pflanzen falsch bestimmt sind und dass, wenn man die dann nachbesorgt, dass man dann halt Schiffbruch erleidet, wenn man halt nicht genau das Richtige wiederfindet (X1, 11.1.2013, P43).

Sofern Substanzen nicht synthetisiert werden, sind ihre Aktivitäten nur reproduzierbar, wenn geeignete Biomaterialien nachbestellt werden können. Falls im Nachhinein nicht mehr herauszufinden ist, was ursprünglich geliefert wurde, und das Interesse an den Inhaltsstoffen einer Pflanze groß ist, bleibt nur, alle infrage kommenden Optionen durchzuprobieren:

> X1: [Wir hatten] jetzt letztens auch so einen Fall, da haben wir eine Pflanze vor ewigen Zeiten aus Japan bekommen, die dort im Handel gekauft wurde, und mittlerweile hat sich rausgestellt, dass wahrscheinlich mehrere unterschiedliche Arten dort unter dem gleichen Handelsnamen vertreten sind. Das kennt man auch von chinesischen Heilpflanzen [...], dass die auf Chinesisch alle gleich heißen, aber es sind

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> dann unterschiedliche Arten, die dort verwendet werden dürfen, die möglicherweise in der chinesischen Medizin dann auch die gleiche Wirkung haben, aber sich im chemischen Profil doch signifikant unterscheiden können. Und da muss dann sehen, wie man das dann rauskriegt, welche man wirklich gekriegt hat damals! Im Zweifelsfall muss man halt alle Möglichkeiten abklappern und sehen, welche es dann war. [...] Genau das machen wir jetzt in dem japanischen Fall, also [...] eigentlich kommen drei bis fünf unterschiedliche Pflanzenarten infrage, die es gewesen sein können, und die haben wir jetzt alle besorgt und jetzt hat sich wahrscheinlich geklärt, welche es wirklich war (ebd.).

Die Schwierigkeiten, die aufgrund ungenauer oder mehrdeutiger Bestimmungen auftreten können, gehen somit auch darauf zurück, dass Kriterien zur Einteilung der Flora nicht vollständig übereinstimmen. Konkurrierende Klassifikationsmuster sorgen in der Praxis für Durcheinander; was nach einer taxonomischen Ordnung dasselbe ist, kann sich in einem anderen Schema unterscheiden (vgl. Bowker und Star 2000). Die Identität von Biomaterialien wird unter solchen Umständen brüchig; unklare Bezeichnungen für gehandelte Pflanzen können einen fortgesetzten Zugriff hintertreiben. Obgleich die botanische Taxonomie nicht das einzige denkbare Klassifikationsraster bildet, fungiert sie aus Sicht des Unternehmens als – nicht perfekter, aber brauchbarer – Garant konstanter chemischer Profile. Ergänzt um Daten zur Herkunft einer Pflanze stellt deren Spezies einen weithin anerkannten Bezugspunkt dar, von dem oben nicht umsonst die Rede ist, wenn es darum geht, welche Materialien „man wirklich gekriegt hat“. Doch ist diese Verknüpfung pragmatisch gewendet: Sofern es sich um Biomaterialien mit weitgehend übereinstimmenden Inhaltsstoffen handelt, ist ihre taxonomische Zuordnung zweitrangig. Eine korrekte Artbestimmung ist vor allem als Platzhalter bei Bestellungen nützlich: Als verhältnismäßig stabile Referenz, die sicherstellen soll, dass Resultate reproduzierbar und Produkte nachlieferbar bleiben. Taxonomische Unklarheiten haben in diesem Fall mindestens so sehr mit Fehlern oder Verwechslungen bei Sammel- und Liefervorgängen zu tun wie mit den ontologischen und epistemologischen Ambivalenzen des biologischen Artbegriffs (vgl. Haber 2008: 93f.).[91]

---

91 Im Gegensatz dazu wird bei Mikroorganismen die Spezies zunächst gar nicht ermittelt; eine taxonomische Bestimmung findet nur nachträglich statt, wenn ein Bakterium oder Pilz interessante Substanzen produziert, wie der zuständige Mikrobiologe erklärte: „Und bei der MO[Mikroorganismen]-Datenbank hast du für

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Beim Kauf über Lieferanten droht die Verantwortung für sauber bestimmte und dauerhaft lieferbare Pflanzen gleichwohl zu verschwimmen. Häufig verbergen sich hinter der Rede von Lieferanten oder Sammlern nämlich heterogene Akteure: Anbieter von Biomaterialien sammeln in vielen Fällen nicht selbst. Daher können auch sie nur bedingt überblicken, was vor Ort genau gesammelt wird. Wie schwer es sein kann, Sammler überhaupt von Lieferanten und Zwischenhändlern zu unterscheiden, veranschaulichen historische und zeitgenössische Fallbeispiele. Pannhorsts Studie ist in dieser Hinsicht aufschlussreich (vgl. 2016): Hans Sauter galt europäischen Naturkundemuseen als geradezu exemplarischer Sammler einer Unmenge entomologischer Forschungsobjekte, doch war er in Taiwan hauptsächlich damit beschäftigt, ein Netz lokaler Sammler aufzubauen und zu koordinieren sowie die durch andere zusammengetragenen Insekten zu versenden. Seinen Angestellten gegenüber war er also in der Rolle eines Sammlungsunternehmers oder Zwischenhändlers. Fallstudien zum gegenwärtigen Handel mit Heilpflanzen in Brasilien und Peru legen nahe, dass frappierend ähnliche Konstellationen fortbestehen: Auf lokaler Ebene sind diverse Akteure tätig, deren Interessen, Kompetenzen, Chancen und Risiken keineswegs übereinstimmen; zu Beginn der typischerweise langen und verzweigten Wertschöpfungsketten sind die Gewinnmargen oft gering, was sich in einer Übernutzung von Pflanzen niederschlagen kann. Zudem verkaufen auch vor Ort auf Märkten meist nicht Sammler, sondern Zwischenhändler. Bei genauerer Betrachtung löst sich das Bild einer vermeintlich homogenen Gruppe von Akteuren, die unter Begriffe wie „Sammler“ oder „Lieferanten“ gefasst werden, in eine Vielzahl von Be-

---

den größten Anteil der Organismen keine Gattung, keine Spezies, weil wir das erst einmal gar nicht anschauen. Wir kucken nur, was können die, was produzieren die. [...] Du müsstest [bei Mikroorganismen] richtig Arbeit reinstecken, um [die Art zu bestimmen; Anm. KA] / [...] Wir haben [aber] eine Datenbank, [die] auch [diese] Felder hat. Wenn wir was rausfinden, nehmen wir das natürlich auf. Wenn wir weiter mit dem Organismus arbeiten, den in einem größeren Maßstab wollen, dann machen wir auch eine Taxonomie dazu, weil wir auch überprüfen müssen, ist der jetzt pathogen oder nicht? […] Und dadurch haben wir natürlich für, vielleicht, hm, ich schätze mal, 15 % unserer Organismen Gattungsnamen oder Gattung und Spezies. Aber [...] bei der Isolierung wird da erstmal nicht Wert drauf gelegt“ (X4, 22.2.2012, P23). Darüber hinaus korrelieren die produzierten Substanzen, so der Leiter der Forschungsabteilung, nur zum Teil mit der Spezies: „Bei Mikroorganismen spielt das Art-*Level* eigentlich (..) überhaupt kaum eine Rolle. Also gerade bei Bakterien, bei Pilzen vielleicht noch eher, aber bei Bakterien, ne, also da sind die Inhaltsstoffe doch sehr, sehr von den einzelnen Stämmen abhängig“ (X1, 2.2.2012, P39).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ziehungen auf (vgl. Revene u. a. 2008; Vasconcelos da Silva u. a. 2017). Wer welche Rolle ausübt, kann angesichts dessen relational gedeutet werden: Grob gesagt wäre ein Sammler oder Lieferant dann die jeweils letzte in der Wertschöpfungskette vorgelagerte Instanz – je eine Stufe weiter *upstream*, um im semantischen Feld der Ströme und Flüsse zu bleiben. In anderen Worten: Für Pharmakonzerne mag das Unternehmen als bloßer Lieferant kaum verarbeiteter Rohmaterialien gelten, während dessen Lieferanten gegenüber lokal tätigen Sammlern als mächtige Zwischenhändler fungieren.

Die Aussage der Umweltökonomin Carmen Richerzhagen, dass der Markt für Biomaterialien von wenigen *large-scale buyers* dominiert werde (vgl. 2011: 2251), ist insofern um den Hinweis zu ergänzen, dass die Handelsbeziehungen, welche diesen Markt konstituieren, skalenabhängig zu betrachten sind. Richerzhagen bezieht sich auf international tätige Konzerne, die Ressourcen aus anderen Ländern beziehen und im Normalfall auf Zwischenhändler zurückgreifen. Ihre Grundaussage trifft gewiss zu: In einem Wettbewerb, der durch ein Nachfrageoligopol gekennzeichnet ist, finden sich Käufer tendenziell in einer vorteilhaften Verhandlungsposition; ein Muster, das sich auf mehreren Ebenen wiederholt – immer dann, wenn zahlreiche Sammler oder Zwischenhändler ähnliche Ressourcen anbieten. Doch gehört das Unternehmen zu den Großkunden, auf die sich Richerzhagen beruft? Verglichen mit Phytopharmazie- oder gar Lebensmittelfirmen kauft es in verschwindend geringer Menge ein; dafür stellt es höhere Anforderungen bezüglich der korrekten Bestimmung und unvermischten Zusammensetzung der gelieferten Ware. Da von jedem Biomaterial nur einige Hundert Gramm aufgetrennt werden, fallen schließlich selbst minimale Verunreinigungen einer einzelnen Charge stärker ins Gewicht als z. B. bei der Herstellung von Kräutertee. Zudem kauft das Unternehmen eine weit gefächerte Bandbreite an Pflanzen, nicht einige wenige, die langfristig und im großen Maßstab für die Produktion genutzt werden. Die Nachfrage ist folglich selektiver und diverser; damit ist aber, wie ich unten erläutere, nicht gemeint, dass besonders seltene Pflanzen gefragt sind. Ganz im Gegenteil: Maßgeblich ist weniger, *welche* Materialien das Unternehmen bearbeitet, sondern *wie* es dies tut. In Serie Naturstoffe zu isolieren, bildet das zentrale Alleinstellungsmerkmal, mithilfe dessen es nebenbei die eigene Verhandlungsposition stärkt. Für eine günstige Positionierung im Beziehungsgeflecht mit einerseits Kunden und andererseits Lieferanten gilt es, selbst nicht ohne Weiteres ersetzbar zu sein und zugleich auf zahlreiche Anbieter zurückgreifen zu können. Von einzelnen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Lieferanten spezifischer Materialien abzuhängen, wäre alles andere als vorteilhaft.

Details zur Herkunft der bestellten Pflanzen oder Namen der Lieferanten kann ich nicht nennen; nicht nur aufgrund der vereinbarten Anonymisierung, sondern auch, weil meine GesprächspartnerInnen hierzu nicht viel erzählen konnten oder wollten. Welche Materialien welcher Anbieter wann, zu welchem Preis, aus welchem Land und unter welcher Bezeichnung geliefert hat, ist in der Eingangsdatenbank registriert und lässt sich nachvollziehen – mehr jedoch nicht. An welchem genauen Ort und zu welchem Zeitpunkt welche Variante von wem gesammelt wurde, wie der Lieferant an die Pflanze gekommen ist und wie viel er dafür bezahlt hat, wie diese lokal genannt und genutzt wird und vieles mehr, wird nicht erfasst und ist größtenteils unbekannt. Viele dieser Aspekte lassen sich aus der Entfernung ohnehin nicht in Erfahrung bringen und beeinflussen; zudem gelten Details bezüglich der Biomaterialien vor allem dann als relevant, wenn zu erwarten steht, dass sie sich in deren chemischen Profilen oder den Zugangsmöglichkeiten widerspiegeln. Vor diesem Hintergrund überrascht nicht, dass Spezifika zu Pflanzen und Lieferanten in den Interviews schlichtweg nicht als berichtenswert wahrgenommen wurden. Die daraus resultierende Lücke in meinem empirischen Material ist bezeichnend, was die Schwerpunkte des Geschäftsmodells anbelangt.

Ebenso vielsagend ist, dass Detailwissen zur Herkunft von Pflanzen, absolute Genauigkeit in der taxonomischen Bestimmung und höchst spezifische Materialien im Normalfall gar nicht gefragt sind. Es genügt, dass eine große Anzahl verschiedener Ressourcen günstig verfügbar und bei Bedarf nachlieferbar ist, sofern die vergleichsweise hohen Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Es gibt, so die Prämisse, noch so viele Naturstoffe zu entdecken, dass – wohlgemerkt vor der Auftrennung von Biomaterialien – ein gewisses Maß an Ungenauigkeit und zufallsbedingter Streuung in Kauf genommen werden kann. Allzu viel Geld und Zeit auf die Suche nach seltenen Wunderpflanzen zu verwenden, lohnt sich angesichts dessen nicht. In der Literatur ist bezüglich der Vielfalt an chemischen Strukturen, die aus Lebewesen gewonnen werden können, mitunter die Rede von einer nicht zu erschöpfenden Ressource: „Although the current industry model for drug discovery does not favor natural products, the resource is so vast as to seem unlimited“ (Li und Vederas 2009: 165). Dies liegt zunächst an der Zahl der Arten, die noch nicht beschrieben oder zwar taxonomisch erfasst, aber nicht auf ihre Inhaltsstoffe untersucht worden sind. Schätzungen reichen von 5 % bis 20 % aller bekannten Gefäßpflanzenspezies; bei Mikroorganismen wird von weniger als 1 % ausgegangen (vgl. Ramesha u. a. 2011:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

1519; Skirycz u. a. 2016: 781). Worauf die Schätzungen sich genau beziehen, ist nicht ganz klar, meist ist die Rede von „systematically investigated“, „systematically investigated for medicinal properties“ oder schlicht „studied“; vermutlich ist damit gemeint, dass nicht nur Bestandteile identifiziert, sondern auch Wirkungen erkundet wurden. Unabhängig davon bleiben weite Teile der Welt des Lebendigen, die bisher nicht bzw. nicht umfassend auf ihre Bestandteile und Nutzungsmöglichkeiten erforscht worden sind. Ferner beziehen sich alle Schätzungen nur auf bekannte Spezies; das unabsehbare Potenzial der Inhaltsstoffe bislang unbeschriebener Lebewesen kommt hinzu.

Darüber hinaus fluktuieren die chemischen Profile von Pflanzen u. a. je nach Population, Ort und Zeitpunkt der Sammlung. Wurde eine Spezies bereits mehr oder weniger ausgiebig untersucht, heißt dies also keineswegs, dass es in anderen Exemplaren derselben Art keine neuen Substanzen mehr zu finden gäbe. In der Wissenschaft wird teils gezielt nach solchen Varianten gesucht: Geleitet durch eine ökologisch begründete Hypothese zeigte eine Forschungsgruppe z. B., dass junge Blätter eines bestimmten Baums mehr und andere Alkaloide enthielten als ältere Blätter, und reichte ein Patent ein, das sich ausdrücklich auf Inhaltsstoffe aus jungen Blättern und deren Bioaktivitäten bezog (vgl. Coley u. a. 2003: 423). In einer Überblicksstudie werden weitere Faktoren aufgezählt, die beeinflussen, welche Substanzen isoliert werden können:

> The chemical composition is not only dependent on species identity and harvest time, but also on soil composition, altitude, actual climate, processing, and storage conditions. Moreover, during extraction, as well as during the isolation processes, transformation and degradation of compounds can occur. Another aspect determining the chemical composition of the starting plant material is that endophytic organisms, such as fungi and bacteria, might inhabit plants. As a result, natural products present in the collected plant material might be in some occasions metabolites of the endophytic organism, or plant products induced as a result of the interaction with this organism (Atanasov u. a. 2015: 1585).

Das Unternehmen hält indes nicht bewusst Ausschau nach Variation, die unter- wie oberhalb der Speziesebene auftritt. In Anbetracht des angestrebten Durchsatzes wäre dies ein unverhältnismäßiger Aufwand; zudem ist es schlichtweg unnötig: Vermeiden lassen sich derartige Schwankungen ohnehin nicht. Viele Faktoren, die für wechselhafte chemische Profile sorgen, sind bei der Beschaffung nämlich kaum zu beeinflussen. Was genau

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

geliefert werde, sei immer „ein bisschen Glückssache"; man bestelle eine bestimmte Spezies und hoffe eben, so ein Mitarbeiter, „dass es passt" (X1, 2.2.2012, P39). Falls keine Qualitätsprobleme oder Fehler naheliegen, gebe es keinen Grund, sich darüber weitere Gedanken zu machen. Nur dann, „wenn es nicht passt und es wirklich wichtig [ist]", wenn also von einer spezifischen Substanz mehr benötigt wird, stünden zusätzliche Schritte an. Das heißt aber nicht, dass in diesem Fall systematisch den Ursachen abweichender Inhaltsstoffprofile auf den Grund gegangen würde. Stattdessen wird lediglich erneut bestellt, höchstens um die Bitte ergänzt, diesmal ein „bisschen später, bisschen früher" zu sammeln oder „mal was aus einer anderen Gegend", um dann nochmals „aus[zu]probieren, ob es funktioniert" (ebd.). Das grundlegende Prinzip lautet, wie so oft: Diversifizieren und wiederholen. Ob die daraus resultierenden Differenzen zum angepeilten Ziel führen, bleibt auch bei einer Wiederholung des Trennungsprozesses teils Sache des Zufalls.

Die Streuung der chemischen Profile von Biomaterialien lediglich als Unbilden zu betrachten, welchen das Unternehmen unweigerlich ausgeliefert ist, wird dessen Ansatz gleichwohl nicht gerecht: Zum einen, weil der Trennungsprozess trotz allem verhältnismäßig zuverlässig funktioniert; die erwähnten Fluktuationen sind meist geringfügig und treten vor dem Hintergrund weitgehend konstanter Substanzgehalte auf. Zum anderen würde eine solche Sichtweise ein zentrales Merkmal der seriellen Naturstoffisolierung verkennen: Unterhalb der Speziesebene variierende Inhaltsstoffe bieten auch Chancen – selbst in einheimischen Spezies gebe es daher noch viel zu entdecken. Schon in einem der ersten Gespräche unterstrich dies der Leiter der Forschungsabteilung:

> X1: Also, man kann aus Pflanzen, die man hier [in der unmittelbaren Umgebung des Firmensitzes; Anm. K.A.] sammelt, garantiert noch neue Substanzen isolieren, und auch schöne, interessante Substanzen! Hm, während meiner Doktorarbeit, ein Kollege von mir hat eigentlich die schönsten Verbindungen aus einer [an seinem Wohnort; Anm. KA] gesammelten, naja, ganz gängigen *Euphorbiaceae*, aus einem Gartenunkraut, die schönsten Verbindungen isoliert (lacht)!
> I: Ist das dann nur Zufall, dass man genau aus der richtigen Pflanze das Blatt oder die Rinde oder die Wurzel oder wo es gerade steckt, erwischt?
> X1: Ja, genau. Es gibt so viele Pflanzen, die nicht ausgiebig untersucht sind [...]. [M]an kann schon noch aus gängigen Pflanzen, also auch aus gut untersuchten Pflanzen, also man [kann] auch aus Rosmarin noch Substanzen isolieren, die bloß noch keiner isoliert hat. Na, weil's doch

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> immer eine gewisse Variation gibt, wenn man neue Chargen nimmt, andere Herkunft. Dann sieht's manchmal doch ein bisschen anders aus, häufig sieht's gleich aus, aber manchmal ist es dann doch wieder ein bisschen anders (X1, 25.8.2011, P41).

Neue Naturstoffe zu finden, ist banaler als neue Spezies zu entdecken. Genauer gesagt: Es ist eine Routinetätigkeit, die stark von Methoden und Zufällen abhängt und weniger vom Zugang zu abgelegenen oder wenig erforschten Lokalitäten:

> X1: [W]enn man neue Arten entdecken will, dann muss man wahrscheinlich schon in den meisten Fällen in unbekanntere Gebiete gehen und, was weiß ich, irgendeinen Baum mit Insektiziden besprühen, um da alle Käfer davon zu sammeln, dann kriegt man noch neue Käfer. Aber neue Naturstoffe kann man auch noch überall finden (X1, 2.2.2012, P37)!

Dass „überall“ neue Naturstoffe zu finden sind, heißt nicht, dass dafür sämtliche Spezies gleichermaßen geeignet wären. Welche Pflanzen bestellt werden, ist alles andere als gleichgültig; einige Auswahlkriterien erläutere ich in Abschnitt 3.5. Vorerst genügt es zu betonen, dass im Unterschied zu meinen vorherigen Erwartungen keineswegs exotische oder seltene Pflanzen bevorzugt werden.

Ähnliche Präferenzen prägen weite Teile der Industrie, so die Schlüsse einer Marktstudie zur Nachfrage nach Biomaterialien im Pharmasektor: Die Zeit massiver Sammlungen an entfernten Orten sei vorüber (siehe Abschnitt 2.6). Dies wird u. a. darauf zurückgeführt, dass viele Firmen bereits riesige Substanzbibliotheken angelegt hätten; neue Naturstoffe seien weiterhin von Interesse, doch sei es zunehmend unnötig, hierfür exotische Pflanzen zu sammeln. Zudem stünden inzwischen eher Mikroorganismen im Vordergrund, deren Gebrauch weniger durch ihre lokale Verbreitung gehemmt werde, sondern dadurch, dass die Kultivierung im Labor oft misslinge. Auch deshalb sei es weniger bedeutsam als zuvor, an abgelegenen Örtlichkeiten zu sammeln (vgl. Laird 2013: 10). Ein Indiz, welches diese Einschätzung gleichsam vom anderen Ende des Produktentwicklungsprozesses aus untermauert, ist die Nennung von Speziesnamen in Patenten. Weit verbreitete Arten überwiegen dabei klar, wie eine *Data-Mining*-Studie von über 700.000 Patentschriften belegt, während solche, die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sich nur in wenigen Ländern finden, Ausnahmen bleiben.[92] Den Ursachen dieses Nutzungsmusters ist über eine Patentanalyse freilich nicht auf die Spur zu kommen. Ob Firmen sich *gegen* exotische oder *für* problemlos zugängliche Materialien entscheiden, muss an dieser Stelle offenbleiben; vermutlich überlagern sich beide Motive.[93]

Aus Sicht des Unternehmens ist es folgerichtig, hauptsächlich auf ohne Weiteres verfügbare Pflanzen zu setzen. Eine Anekdote veranschaulicht, dass diese Präferenz zum Teil wortwörtlich genommen wird: Wie ein Mitarbeiter mit leisem Spott berichtete, hätten seine KollegInnen auf der Suche nach Substanzen um den Firmensitz herum – mit anderen kleinen Biotechnologieunternehmen idyllisch in einem Landschaftsschutzgebiet an einem See gelegen, umgeben von Mischwäldern und Grünflächen – schon alles „abgegrast und umgegraben"; mithin an einem Ort, welcher die Schlüsselrolle eines möglichst ungehinderten Zugangs zu Ressourcen geradezu versinnbildlicht, wenngleich Pflanzen meist über Lieferanten bestellt werden (X6, 10.11.2011, P164). Die Prämisse, dass es in einheimischen Spezies noch viel zu entdecken gibt, ist also fest im Geschäftsmodell verankert. Chemische Diversität ist stets willkommen und der Zugang zu Biodiversität das Mittel zum Zweck, ob vor der eigenen Haustür oder an entfernten Standorten. Dass dabei Pflanzen bevorzugt werden, die leicht zugänglich sind, überrascht nicht. In einem Fachartikel bemühte sich der Geschäftsführer, diese Präferenz mit Zahlen zu unterfüttern. Er verwies auf eine Studie, in deren Rahmen 30 % bis 50 % der Moleküle, die aus – was auch immer das heißt – „nicht exotischen" Organismen isoliert wur-

92 „[T]he bulk of patent activity is concentrated around a small number of well-known and cosmopolitan species. […] Species that are limited to one or a very small numbers of countries are likely, on the basis of available distribution data, to be exceptions rather than the rule" (Oldham u. a. 2013: 6). Zugleich könne Biodiversität unterhalb der Artebene für die Funktionen, um die es in Patenten geht, eine wichtige Rolle spielen: „It is important to balance this observation with recognition that local adaptations to environmental conditions may result in a particular sample possessing distinct properties when compared with other members of the species or genus elsewhere in the world" (ebd.).

93 Die Liste der in den Patenten für „organic pharmaceutical preparations" am häufigsten genannten Arten enthält keine Überraschungen; sie umfasst u. a. *Aloe vera*, *Ginkgo biloba*, *Taxus brevifolia* (pazifische Eibe), *Cannabis sativa*, *Camellia sinensis* (Tee), *Panax ginseng*, *Vitis vinifera* (Weinrebe), *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* (Süßholz), *Glycine max* (Sojabohne), *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) und *Rosmarinus officinalis* (vgl. Oldham u. a. 2013: 5f.). Aus welchen Spezies die Grundstrukturen patentierter Derivate stammen, wird jedoch meist nicht offengelegt, was den Aussagewert dieser Liste begrenzt. Es spricht indes wenig dafür, dass hierbei seltene Pflanzen dominieren.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den, unveröffentlicht waren (vgl. X8, 2003, P551). Der Leiter der Forschungsabteilung wiederum zeigte sich überrascht von der hohen Zahl neuer Substanzen aus den gängigen einheimischen Pflanzen, die wir gesammelt hatten (siehe Abb. 8):

> X1: Also, wenn man denkt, man geht hier [in der Umgebung; Anm. KA] in die Pampa und buddelt Topinambur aus […] und isoliert 20 verschiedene neue Verbindungen draus, da rechnet man eigentlich auch nicht mit, aber es ist offensichtlich so. […] [E]s ist da eben so viel noch unbekannt (X1, 2.2.2012, P37)!

Seine Schlussfolgerung liegt angesichts dessen auf der Hand: „Es gibt halt genug Pflanzen, die sind nicht selten auf der Welt und bergen noch so viel chemisches Potenzial, dass man sich erstmal auf die stürzen kann“ (ebd.)! Dabei ist nicht *per se* maßgeblich, ob eine Pflanze in freier Wildbahn selten ist. Entscheidend ist, ob Anbieter sie zu einem akzeptablen Preis liefern können. Diesbezüglich haben seltene Arten Nachteile, die mein Gesprächspartner explizit als Grund dafür anführte, sich auf nicht seltene Pflanzen zu konzentrieren: „[N]ormalerweise versuchen wir das zu vermeiden, dass man sich überhaupt mit seltenen Pflanzen beschäftigt, weil man dann ja weiß, dass man solche Probleme schon hatte“ (ebd.). In der Fachliteratur ist die Klage über *supply problems* ebenso ein regelmäßig wiederkehrender Topos. Mitunter wird die Beschaffung als das Problem schlechthin bei der Nutzung von Naturstoffen gesehen: „However, and it is a very ‚big however‘, there is one major problem in working with a natural product or a derivative of a natural product, and that is the problem of supply“ (Newman 2016: 1). Die Aussage bezieht sich auf die zum Teil prekäre Verfügbarkeit isolierter Naturstoffe; sind Biomaterialien nicht oder nur mit großem Aufwand zugänglich, treten ähnliche Schwierigkeiten zutage (vgl. Atanasov u. a. 2015: 1584). Dies betrifft z. B. langsam wachsende oder unter Naturschutz stehende Pflanzen (vgl. ebd.: 1597); *supply problems* werden zudem auf die Vorgaben zu *Access* & *Benefit-sharing* zurückgeführt, die den Umgang mit Biomaterialien in vielen Ländern relativ strikt regulieren (vgl. ebd.). Ob sich mit vertretbarem Aufwand genug Material sammeln lässt, hängt ferner von banalen Umständen ab, wie mir ein Mitarbeiter erklärte, u. a. von der Beschaffenheit einer Pflanze: „Ist es halt ein großer Busch, wo ich [nur] einen brauche, um 10 Kilo zu sammeln, oder sind es kleine Gänseblümchen, wo ich da mich richtig lange hinstellen muss“ (X1, 2.2.2012, P37)? In der Fachliteratur wird sogar ein Schwellenwert beziffert, ab dem eine Pflanze als sammelbar gilt: „Generally, a collectable species is

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

one in which 1 man-hr of collecting will yield a minimum of 1 kg for any combination of dried plant parts" (Spjut 1985: 275).

Die größte Hürde bleibt jedoch die Seltenheit der Lebewesen, die gesammelt werden sollen. Häufig ist damit gemeint, dass eine Pflanze nur an wenigen, teils schwer erreichbaren Orten vorkommt oder mühsam zu finden ist, was den zeitlichen und logistischen Aufwand steigert und die Verhandlungsposition der Lieferanten stärkt. Sind trotz allem – aufgrund konkreter Arbeitshypothesen oder der Wünsche von Auftraggebern – spezifische seltene Biomaterialien gefragt, lassen sich diese meist beschaffen. Ganz unmöglich ist dies fast nie, oft aber zu kostspielig, wie mein Gesprächspartner ausführte:

> X1: Es gibt natürlich immer wieder Fälle, wo irgendjemand anfragt: „Wir hätten halt gern die Pflanze, habt ihr die?" Und dann sagen wir halt: „Naja, können wir versuchen zu besorgen, kostet 5000€". Und dann sagen die normalerweise: „Ne, ist uns zu teuer". Und meistens scheitert es an der Stelle schon!
> I: Also kriegt man normalerweise schon immer [das, was man will]?
> X1: Ja, oder man sagt sehr schnell: „Das lohnt sich dann doch nicht mehr", so viel ist es einem dann doch nicht wert. Es gibt durchaus die Fälle, dass man da nicht rankommt. Es ist nicht so, dass man alles unproblematisch bekommt (X1, 2.2.2012, P37)!

Wie das Wechselspiel von Angebot und Nachfrage in solchen Fällen ablaufen kann, zeigt eine Anekdote:

> X1: Wir fragen dann halt wieder unseren, sage ich mal, Standardlieferanten für schwierige Fälle, und der hatte dann auch schon Angebote, der hat gesagt: „Na gut, ich kann mir einen Hubschrauber mieten und nach Zentralnepal fliegen [...] und versuchen, die Pflanze in den Bergen auszubuddeln" (lacht). Aber das ist es einem dann normalerweise doch nicht wert, weil da natürlich auch ein Risiko dahintersteckt. Das ist nur eine Hypothese: „Da ist irgendwas Tolles drin". Und was ist [es] wert, das zu unterstützen?
> I: Das heißt, da bräuchtet ihr dann irgendeinen Auftraggeber, der da explizit dahinter ist […] und bereit ist, das zu übernehmen [...]?
> X1: In dem konkreten Hubschrauber-Beispiel da hat der Auftraggeber dann halt gesagt (lacht): „Ne, das ist dann doch wohl nix" (ebd.).

In Anbetracht der Ungewissheit, welche Inhaltsstoffe genau isoliert werden können, bedeutet es ein erhebliches Risiko, viel Wert auf schwer beschaffbare, besonders teure Pflanzen zu legen. Sind die erhofften Substan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zen nicht enthalten oder erfüllen sie nicht die Erwartungen, die man hegte, wurde ein vergleichsweise hoher Betrag umsonst ausgegeben – für nichts als „eine Hypothese“, in den Worten meines Gesprächspartners. Hypothesen in Bezug auf Naturstoffe können sich in mehrerlei Hinsicht als fehlerhaft oder überholt erweisen; je spezifischer sie sind, desto größer ist das Risiko, falsch zu liegen, auch in Bezug auf leichter zugängliche Quellen:

> X1: Aber wenn man gezielt eine Verbindung haben will, die dann eben dummerweise aus dieser [exotischen] Pflanze beschrieben ist, dann greift man natürlich erstmal auf diese Pflanze zurück. Es kann auch vorkommen, dass dann zwei Wochen [später] man dieselbe Substanz in einer anderen Pflanze findet, die hier um die Ecke wächst (lacht) (ebd.)!

Im Beziehungsgeflecht zwischen Lieferanten und Kunden steht das Unternehmen daher regelmäßig vor der Frage, welcher finanzielle Aufwand vertretbar ist. Steht die Absicht im Vordergrund, Naturstoffe für den Substanzverkauf zu gewinnen, lohnt es sich nicht, übermäßig viel für einzelne hochspezifische Biomaterialien auszugeben. In den meisten Fällen spricht somit viel gegen den Erwerb seltener oder aus sonstigen Gründen schwer zugänglicher Pflanzen – es sei denn, ein Auftraggeber übernimmt die Kosten oder ein eigenes Projekt macht dies dringend erforderlich. Ressourcen, die nicht unverzichtbar, aber kostspielig sind, und deren Nachlieferung Probleme verspricht, haben gerade in der Frühphase der Forschung schlechte Chancen. Ein ehemaliger Mitarbeiter brachte die Sicht der Industrie auf exotische Materialien pointiert zum Ausdruck: „Welchen Wert hat eine Substanz aus einer Froschhaut aus dem Amazonas? […] [W]enn ich davon irgendwann mal […] weltweit produzieren muss, dann wird mir das nicht gelingen mit Froschhaut aus dem Amazonas“ (X5, 3.8.2011, P7).[94] Erweise sich eine „zufälligerweise ganz spektakulär[e]“ Verbindung

94 Das Beispiel eines Alkaloids aus den Häuten südamerikanischer Pfeilgiftfrösche hatte ich zuvor erwähnt, da ich mich seit Langem damit beschäftigt hatte. Meinem Gesprächspartner war das Fallbeispiel nicht vertraut – umso vielsagender ist, wie gut es sein Argument illustriert: Die Erforschung eines schon bald als hochinteressant betrachteten Naturstoffs stagnierte in diesem Fall, weil es jahrelang nicht möglich war, an ausreichende Mengen der gefragten Substanz zu kommen. Mal waren vor Ort keine geeigneten Frösche zu finden, mal enthielten die gesammelten Häute nicht die gewünschten Giftstoffe und schließlich wurde der Zugriff auf die Tiere durch Naturschutzauflagen eingeschränkt. Ein Durchbruch gelang erst, als empfindlichere NMR-Spektrometer zur Verfügung standen und so

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

aus exotischen Biomaterialien als leicht zu synthetisieren, gebe es keine Probleme: „Das ist der Traum“ (ebd.). Doch selbst dann ist eine Verkettung glücklicher Umstände nötig: Bevor die gesamte isolierte Menge verbraucht ist, muss die Substanz am richtigen Target getestet und ein ergiebiger Syntheseweg etabliert worden sein. In den Worten meines Gesprächspartners: „[A]ber das gibt's eben nicht mehr richtig häufig, […] dieses ganz Überraschende [...] [und] leicht Machbare“ (ebd.). Sofern sie überhaupt offen für Naturstoffe sind, bevorzugen Pharmafirmen daher solche, die nicht mit höheren Kosten und Risiken einhergehen. Seltene Pflanzen sind angesichts dessen ein potenzielles Hindernis.

Gegen Ende eines Gesprächs, in dem es u. a. darum ging, wie das Unternehmen an Biomaterialien kommt, fragte ich den Leiter der Forschungsabteilung, wie hoch der Anteil tropischer Pflanzen im Bestand sei. Nach seinen vorangegangenen Aussagen erwartete ich, dass im weitesten Sinne einheimische oder gängige Spezies vorherrschen dürften, erhielt aber eine überraschende Antwort:

> X1: [D]as sind ungefähr 30 %, 40 % aus europäischen Ländern oder das, was wir als handelsübliche Pflanzen bezeichnen, also Mango, Bananen und sowas, die zähle ich da mal mit zu den europäischen Pflanzen (lacht)! [...] Und der Rest halt aus im weitesten Sinne tropischen Ländern (X1, 2.2.2012, P37).

Das Übergewicht vergleichsweise exotischer Pflanzen war, so betonte er, „vor allem historisch bedingt“. Zu Beginn der 2000-er Jahre habe es einige Großprojekte gegeben, „die eben aus El Salvador und aus drei, vier afrikanischen Ländern, aus drei, vier asiatischen Ländern bedient wurden. [Aber] da gibt's halt nicht den Nachschub, da gibt's auch den Bedarf für einen Nachschub zurzeit nicht“ (ebd.). Mangelnder „Bedarf für einen Nachschub“ heißt, dass Auftraggeber und Kunden derzeit kein ausdrückliches Interesse an Substanzen aus exotischen Pflanzen zeigen. Sofern es auf eigene Rechnung bestellt, meidet das Unternehmen seltene Materialien

---

die Molekülstruktur der Substanz geklärt werden konnte, unter Rückgriff auf eine winzige, 15 Jahre zuvor gesammelte Probe. Bald wurde der nun Epibatidin genannte Naturstoff synthetisiert, was den Zugang zu Froschhäuten unnötig machte. Dass sie so lange und hartnäckig an einer raren Substanz exotischer Herkunft und mit unbekannter Molekülstruktur arbeiten konnten, führten die beteiligten ForscherInnen darauf zurück, dass sie unter dem Dach der US-amerikanischen *National Institutes of Health* (NIH) arbeiteten, also in einer öffentlich finanzierten Einrichtung. Die meisten Firmen, so vermuteten sie, hätten früher die Geduld verloren (vgl. Angerer 2013b).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ohnehin; seit Jahren gebe es eine Tendenz zu leichter zugänglichen Pflanzen: „[D]as, was dazukommt, ist eher europäisch, handelsüblich“ (ebd.). Dieser Trend verschiebt ein historisch gewachsenes Verhältnis und widerstrebt zum Teil der Vorgeschichte der firmeneigenen Sammlungen. Außergewöhnlich ist dies nicht: Sammlungen durchlaufen nach und nach Veränderungen. Dies gilt auch in der Pharmaindustrie; ein Mitarbeiter eines Großkonzerns beschrieb den Wandel von Substanzbibliotheken wie folgt:

> X10: Und so eine Bibliothek ist auch nicht eine […] fixe Größe, also das ist ein lebendes / (..) äh, Organismus würde ich nicht sagen, aber es ist eine lebende Sammlung. Es gibt Verbindungen, die reinkommen, und es gibt Verbindungen, die naturgemäß dann irgendwann mal ausgehen, weil keine Menge mehr da ist, und es gibt Verbindungen, die auch kaputtgehen (X10, 19.5.2011, P33).

Bibliotheken verändern sich im Laufe der Zeit: Neue Verbindungen werden isoliert, erworben oder synthetisiert, andere werden verbraucht und manche degradieren; zudem werden immer wieder andere Schwerpunkte gesetzt. Sammlungen tragen Spuren ihrer Geschichte in sich und schreiben diese andauernd fort. Ihre Zusammensetzung ist geschichtlich bedingt; beim *Screening* wird „häufig auf die historischen Substanzbibliotheken zurück[gegriffen], die im Laufe der Firmengeschichte angesammelt wurden“ (Adam 2008: 48). Wirkstoffe, die in längst beendeten Projekten untersucht wurden, wirken sich so weiterhin auf aktuelle Resultate aus. Als Anbieter vergleichsweise wenig bearbeiteter Ressourcen für die Forschung ist das Unternehmen von der Prägung durch die eigene Vorgeschichte sogar direkter betroffen als Pharmafirmen, für welche das *Screening* ihrer Bibliotheken lediglich einen frühen Schritt in einer langen Kette von Transformationsprozessen darstellt. Das Unternehmen bietet demgegenüber Bestandteile diverser Sammlungen direkt zum Verkauf an. Sollten sich die Prioritäten der Kunden deutlich verschieben, z. B. in Bezug auf die Herkunft von Biomaterialien oder besonders gefragte Substanzklassen, kann dies den Wert der vorhandenen Bestände massiv beeinträchtigen wie auch steigern.

Sammlungen anzulegen und zu nutzen impliziert, Objekte aus lokalen Kontexten zu entnehmen, um sie – mit Latours oben genanntem Begriff – in *centres of calculation* anzuhäufen, zu untersuchen und zu konservieren. In der Naturstoffchemie erlaubt dies, die Variabilität und Vergänglichkeit flüchtiger und räumlich wie logistisch eingeschränkt verfügbarer Biomaterialien zu überwinden. Nicht zuletzt darin liegt in epistemischer wie ökonomischer Hinsicht der Wert der firmeneigenen Sammlungen, wie ich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

später zeige. Zugleich entspringt daraus ein Trägheitsmoment: Sammlungen sind nicht statisch, aber zwangsläufig von den Dynamiken abgeschnitten, aus denen die jeweiligen Objekte entfernt wurden. Insofern das Unternehmen davon ausgeht, dass auch in weit verbreiteten Pflanzen und Mikroorganismen ausreichend neue Naturstoffe zu finden sind, ist es ein logischer Schritt, einen hohen Durchsatz zu privilegieren und sich nicht vom oftmals prekären Zugang zu seltenen Biomaterialien und deren Lieferanten abhängig zu machen. Das angesprochene Trägheitsmoment bleibt bestehen; die daraus resultierenden Risiken lassen sich jedoch reduzieren, wenn leicht beschaffbare Pflanzen bevorzugt werden.

3.4.2 Wie werden Sammlungen angelegt, geordnet und gepflegt?

Viele Schwierigkeiten beim Sammeln und bei der Beschaffung von Biomaterialien gehen auf deren Materialität und lokal begrenzte Verbreitung zurück. Pflanzen können nur mit Mühe aufzufinden oder kaum von anderen zu unterscheiden sein, der mikrobielle Gehalt von Bodenproben lässt sich nicht prognostizieren, mitunter scheitert der Zugang an logistischen, rechtlichen oder finanziellen Hürden; viel Zeit erfordert es ohnehin, Biomaterialien zu suchen und zusammenzutragen. Der Wissenschaftshistoriker Robert Kohler sieht im Umgang mit einer Vielzahl von Objekten, die an spezifischen Orten gefunden werden, das zentrale Kriterium, um auf den ersten Blick verschiedenartige wissenschaftliche Disziplinen unter dem Begriff *collecting sciences* zu bündeln:

> [C]ollecting sciences, though they deal with widely different subjects, are united by practices of finding and keeping physical objects, often in bulk. Historically and sociologically they comprise a natural unit of study. […] They all deal (or have dealt) with material objects that are found and gathered in the field; that must possess a documented provenance and remain intact to have scientific value; and that are stored and maintained permanently. It is this ‚thing-y' particularity of found objects that demarcates the collecting sciences as a natural group. It shapes the distinctive practices of these sciences, distinguishing them from the data gathering that is common to all empirical science (2007: 430 & 432).

Das Unternehmen stellt einen Grenzfall dar; ob es sich unter Kohlers Verständnis von *collecting sciences* fassen lässt, ist schwer zu beantworten. Ein offenkundiger Unterschied besteht darin, dass es sich Pflanzen meist lie-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fern lässt und diese nur in Ausnahmefällen selbst sammelt. Falls dies Kohlers Begrifflichkeiten nicht übermäßig strapaziert, könnte man von indirekten oder nachgelagerten *collecting sciences* sprechen: Irgendjemand muss sammeln bzw. gesammelt haben, doch wird dies an Lieferanten delegiert. Zur Sammlung von Bodenproben durch MitarbeiterInnen passt Kohlers Definition besser; gleichwohl ist die dauerhafte Kultivierung der mikrobiellen Stämme ebenso wichtig wie die Lagerung der Proben als solche und erfüllt eine unumgängliche Filterfunktion. Der wissenschaftliche und kommerzielle Wert von Bodenproben ist somit weniger direkt an Fundstücke und deren Herkunft gebunden, als Kohler in seiner Beschreibung typischer Objekte der *collecting sciences* annimmt. Biomaterialien sind für das Unternehmen ein Mittel zum Zweck; von wem und wo sie gesammelt wurden, ist beinahe unerheblich. Das Ziel ist ohnehin, ihre Bestandteile in leicht zirkulierbare Formate zu überführen und so die Einschränkungen zu überwinden, die aus ihrer spezifischen, bisweilen widerspenstigen, materiellen Beschaffenheit resultieren.

Zugleich wird im Laufe der Analyse von Proben eine Unmenge von Daten generiert, die fortan an Rohmaterialien, Zwischen- und Endprodukte gekoppelt bleiben. Die firmeneigenen Sammlungen existieren in einer doppelten Daseinsweise – als geordnete Anhäufung materieller Objekte und als Datenbanken. Auf den ersten Blick gilt dies genauso für andere Sammlungen; Bibliotheken, botanische Gärten oder Museen verfügen ebenfalls über Kataloge, Inventare oder Datenbanken, die mancherlei Einsichten bieten können. Doch bleiben sie Hilfsmittel und den Sammlungsbeständen gewissermaßen untergeordnet. Im Fall des Unternehmens treten beide Daseinsweisen in größerem Maße auseinander; Biomaterialien und Naturstoffe werden teils zu bloßen Vorräten degradiert, während Daten und Informationen zu denjenigen Ressourcen werden, auf die Kunden Wert legen. Offenkundig ist dies bei Wirkstoffen, die medizinalchemisch optimiert wurden, teils auch bei *libraries* von Derivaten. In Messzyklen ermittelte Daten und durch Experimente generiertes Wissen – z. B. zu Aktivitäten oder Struktur-Wirkungs-Beziehungen – stehen hier im Vordergrund, während die materiellen Referenten auf eigentümliche Weise abwesend sind; mal werden sie nur bei einem Verkaufserfolg hergestellt, existieren also nur potenziell, mal bilden sie allenfalls eine Reserve an Rohmaterial. In Kohlers Begriffen ist das Unternehmen am Übergang von *collecting sciences* zu *data gathering* lokalisiert. Daten zu gesammelten Objekten zu produzieren, zu analysieren und zu verwerten, spielt eine größere Rolle als in den Disziplinen, die Kohler als paradigmatische *collecting sciences* ansieht; eine Gemeinsamkeit mit anderen empirisch arbeitenden Wissen-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schaften, die umfangreiche Datensätze generieren und pflegen. Zwar betont Kohler, dass Klassifizieren und Sammeln ‚symbiotische' Tätigkeiten seien; nur durch gewissenhaftes Sortieren ließen sich Sammlungen handhaben und nur große Bestände böten genügend Daten und damit den Anlass wie auch die Voraussetzung, um überhaupt Klassifikationskriterien zu entwickeln (vgl. ebd.: 447f.). Sein Hauptaugenmerk bleibt indes darauf gerichtet, Sammlungspraktiken in zweierlei Hinsicht aufzuwerten – im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Praktiken wie auch gegenüber der Fokussierung auf Sammlungen als Wissensträger (vgl. ebd.: 428f.).

Ob einheimische oder exotische Biomaterialien bearbeitet und ob Vorratslager, Substanzbibliotheken oder Datenbanken angelegt werden: Stets gilt es zu ordnen, zu vergleichen und zu klassifizieren, um aus einer mehr oder weniger unstrukturierten Menge von Einzelobjekten eine Sammlung zu machen, die zu Forschungszwecken dienlich und kommerziell verwertbar ist. Eine Sammlung ist mehr als eine Menge gefundener Gegenstände, die an einen anderen Ort gebracht wurden; den genauen Punkt zu benennen, an dem ein Haufen von Materialien zu einer Sammlung wird, fällt aber nicht leicht. Dies wurde mir klar, als ich mich mit einem Universitätsdozenten unterhielt, den ich auf einer Konferenz für Arznei- und Gewürzpflanzen kennen gelernt hatte; sein Hauptinteresse galt dem Anbau südostasiatischer Gemüsesorten und deren Inhaltsstoffen. Er berichtete mir von Forschungsreisen nach Vietnam und ich fragte, was nach Abschluss eines Projekts mit dem übrig gebliebenen Material geschehe. Gab es in seinem Institut eine Sammlung oder wurden die Reste entsorgt? Er zögerte ein wenig, bevor er antwortete und mir dabei den Kühlschrank in seinem Büro zeigte, in dem – in mit Etiketten versehenen Tüten und Plastikboxen – Samen, Setzlinge und Pflanzenteile gelagert waren:

> X19: Ha, das ist eine gute Frage! (...) Ähm, also, Sammlung ist ein großes Wort. Wir sammeln was. (..) Ich muss allerdings auch gestehen, dass wir von unserer Ausrüstung her gar nicht so ausgestattet sind, dass man das vernünftig konservieren könnte, wie es eigentlich sein sollte. Forschungsmäßig beschäftigen wir uns damit auch, mit Konservierungsfragen, aber wir sind ja technisch einfach nicht in der Lage, jetzt, sagen wir mal, alles wirklich so gut zu lagern. Aber wir haben was (X19, 8.11.2011, P1).

Die Antwort bezog sich in erster Linie auf technische und infrastrukturelle Voraussetzungen des Sammelns. Nicht zur Sprache kamen die Klassifizierungsprozesse, die unabdingbar sind, um den Bestand an aktuellen oder früheren Forschungsobjekten, auf den die Aussage „wir haben was" an-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

spielt, zu einer Sammlung zu verdichten: Formelle oder informelle Praktiken, die sich mitunter erst *ad hoc* im Gebrauch herauskristallisieren, d. h. durch wiederholtes Inventarisieren, Einordnen, Sortieren und Ablegen. Das Unternehmen regelt, wenig überraschend, auch diesen Schritt durch Standardverfahren: Sämtliche Biomaterialien, ob bestellt oder selbst gesammelt, werden in einer Eingangsdatenbank registriert und erhalten darin eine Nummer zugewiesen, über welche sie dauerhaft zu identifizieren sind. Um langfristig brauchbare Sammlungen anlegen zu können, ist nicht nur die geeignete Ausrüstung erforderlich, deren Fehlen im obigen Zitat beklagt wird; zudem geht es mit einem erheblichen Arbeitsaufwand einher, wie *ex negativo* im Vergleich zu den wenig formalisierten Ordnungs- und Konservierungsmaßnahmen des angesprochenen universitären Instituts deutlich wird. Im Fall des Unternehmens gilt es, akkumulierte Pflanzenteile und Bodenproben nicht nur so zu konservieren, dass sie vor Feuchtigkeit und Schädlingsbefall geschützt sind, sondern auch zu registrieren, einzuordnen und zu etikettieren, damit sie bei Bedarf wiederzufinden sind. Doch letztlich bilden sie eine Vorratssammlung – nicht mehr und nicht weniger. Als direkte oder indirekte Grundlage des Angebotsspektrums ist ein solches Lager unverzichtbar; allerdings bleibt die Bandbreite der Operationen, in welche es in dieser Funktion eingebunden wird, überschaubar: Biomaterialien werden eingelagert, aufbewahrt oder für Nachisolierungen entnommen. Die isolierten Naturstoffe sind demgegenüber in diverse heterogene Operationsketten integriert. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass sie stärker mit Informationen, vor allem Messwerten und Analyseresultaten, gesättigt sind, in Bezug auf die sich im Medium der Datenbank zahllose Beziehungen herstellen lassen. Genetische, taxonomische oder ökologische Zusammenhänge zwischen Lebewesen werden so durch Relationen zwischen chemischen Verbindungen in digitalen Verzeichnissen überformt.

Die Datenbanken zum internen Gebrauch unterscheiden sich zum Teil von den Katalogen für Kunden; aus welcher Spezies eine Substanz gewonnen wurde, ist für Kunden z. B. nicht ersichtlich. Beiderlei digitale Sammlungsregister können indes manuell und mithilfe chemoinformatischer Software durchsucht werden, u. a. nach Gewicht, Reinheit oder Neuheit von Molekülen sowie physikochemischen Kriterien und Strukturfragmenten. Bei den intern genutzten Datenbanken handelt es sich um selbst erstellte Excel- und Access-Tabellen, die teils durch Makros verbunden sind. Derartige relationale Datenbanken bleiben vom „Paradigma der Tabelle“ geprägt, im Gegensatz zu Tabellen auf Papier weisen sie aber „dynamische Funktionseigenschaften“ auf (Krajewski 2007: 47): Sie sind „so miteinan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der verknüpft [...], dass die Änderung eines Wertes in der einen Tabelle automatisch und kaskadenartig zahlreiche Veränderungen von Zellen in anderen Tabellen nach sich zieht" (ebd.). Jedoch funktioniert diese Verknüpfung nicht uneingeschränkt und nicht in jede Richtung: Analyseergebnisse zu Proben werden meist automatisiert in Tabellen für die folgenden Bearbeitungsschritte übernommen; unvollständige oder ungenaue Angaben, mit denen Biomaterialien zu Beginn registriert werden, bleiben hingegen meist in ihrer ursprünglichen Form erhalten, falls sich nicht jemand die Mühe macht, sie im Nachhinein zu aktualisieren, was – kaum überraschend – nur selten geschieht. Meiner Einschätzung, dass die Verwaltung der Datenbanken viel „Handarbeit" bedinge, stimmte der Leiter des Forschungsbereichs ausdrücklich zu:

> I: [V]on den Sachen, die wir gesammelt haben, waren doch zwei noch nicht ganz korrekt bestimmt, und die habe ich dann noch in den botanischen Garten gebracht. Und dann haben wir anfangs mit [Vorname X20] eingetragen „Pflanze 1", „Pflanze 2"/
> X1: Und die sind am Ende auch noch mit „Pflanze 1", „Pflanze 2" angekommen! (lacht)!
> I: Ne, am Schluss stand da, glaube ich, schon was drin, aber ich denke, in der ursprünglichen Datenbank, da wird bestimmt noch „Pflanze 1", „Pflanze 2" stehen. […] Wenn da nicht jemand mal wirklich dahinter ist, und sagt: „Hey, du, aktualisier das doch mal"!
> X1: Typischer Fall, ja!
> I: Und das wäre natürlich optimal, wenn das automatisch […] aktualisiert wird, wenn du an einer Stelle was änderst.
> X1: Das muss eigentlich so sein, aber ist nicht so (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Es zeigt sich eine Asymmetrie: Priorität hinsichtlich ihrer genauen Erfassung und automatisierten Verbindung genießen aufgetrennte Proben, nicht Pflanzen; zumal im Laufe der Trennung immer mehr zu verknüpfende Daten generiert werden, während Angaben zu Biomaterialien verhältnismäßig statisch sind. Die Grenzen dieses – auf den ersten Blick nicht leicht zu durchschauenden – Nebeneinanders diverser Excel-Tabellen liegen auf der Hand. Stattdessen eigene Datenbanken zu programmieren, wie es laut einem Biodiversitätsinformatiker einige botanische Gärten tun (vgl. X21, 25.10.2011, P304), hätte langfristig Vorteile. Den MitarbeiterInnen ist klar, dass selbst ‚zusammengebastelte' Standard-Software nicht ideal ist:

> X1: Ja, also wenn man das jetzt neu aufbauen würde mit der ganzen Erfahrung, die man jetzt gesammelt hat, würde man das natürlich an-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> ders machen, ist ja logisch! [...] Aber jetzt hat man es halt so gemacht und hat immer wieder was [...] drangeflickt und das wächst dann natürlich […] [u]nd wird schwerer zu durchschauen, und auch schwerer dann halt völlig neu umzustellen, wenn man jetzt ein neues System machen wollte / was objektiv betrachtet natürlich besser wäre, aber bis das läuft / (X1, 2.2.2012, P37).

Eine komplette Umgestaltung der Datenlogistik wäre kostspielig und würde die Arbeit vorübergehend bremsen oder gar unterbrechen (vgl. ebd.). Kurzfristig gesehen überwiegen die Nachteile.

Wie ausgereift auch immer die genutzten Softwarelösungen sind: Insofern Substanzbibliotheken und Datenbanken einen systematischen Vergleich von Einzelobjekten ermöglichen, etablieren sie Beziehungen zwischen diesen. Sie können – wie Strasser hinsichtlich naturkundlicher Sammlungen betont (vgl. 2012: 321) – als *relational systems* verstanden werden, deren Gesamtwert die Summe der Werte der Bestandteile übersteigt. Denn um Einzelverbindungen geht es vor allem in den Forschungsprojekten, die das Unternehmen angeht; eine Phase, die nur in Ausnahmefällen erreicht wird und deren epistemologische wie operationale Grundlage das Nebeneinander zahlreicher isolierter Substanzen bildet. Das Ideal der Vollständigkeit mag in der Naturstoffchemie illusorisch sein, wirkmächtig ist es dennoch – als Motiv, um Verbindungen stets im Plural zu denken und unablässig nach chemischer Diversität zu suchen. Der Mehrwert einer Bibliothek geht freilich über die bloße Quantität enthaltener Verbindungen hinaus. Beziehungsgeflechte vervielfältigen sich, wenn Sammlungen wachsen. Mit der Summe verfügbarer Naturstoffe wächst deren Wert exponentiell, er resultiert nicht zuletzt aus Ähnlichkeiten und Differenzen zu anderen – firmeneigenen, von Kunden als Geschäftsgeheimnis gehüteten oder öffentlichen zugänglichen – Sammlungen und Datenbanken.[95] So können neu entdeckte Substanzen das Interesse an anderen Verbindungen fallen oder steigen lassen; ähnlich verhält es sich, wenn eine besonders ergiebige Quelle eines Naturstoffs gefunden oder auch restlos verbraucht wird.

Die Zahl der Verbindungen in einer Bibliothek ist somit nur einer unter mehreren Faktoren. Angesichts verschiedener Kategorien auf die eine oder andere Weise verfügbarer Substanzen verschwimmt deren Gesamtzahl oh-

---

95 Zu diesem Schluss kommt auch Pottage in einem Beitrag zur Bioprospektion der genetischen Diversität mariner Mikroorganismen bei Craig Venters Expedition auf der Jacht *Sorcerer II*: „The samples collected by the yacht acquire their meaning and value from movements of comparison within the medium of the database“ (2006b: 143).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nehin. Die Sammlung erfährt keineswegs nur Zuwachs durch neue Verbindungen; ebenso fallen Substanzen heraus, ob vorübergehend oder dauerhaft, während andere nachproduziert werden. Im Katalog sind nur die gerade vorrätigen Naturstoffe zu finden – während meiner Feldforschung etwa von 5000 von den über 20000, die das Unternehmen bisher isoliert hatte, so der Leiter der Forschungsabteilung: „Die stehen im Katalog, und wenn sie dann nicht mehr verfügbar sind, dann fliegen sie aus dem Katalog raus" (X1, 11.1.2013, P43). Im Laufe der Jahre seien, wie er schätzte, ca. 10000 Naturstoffe über den Katalog erhältlich gewesen. Die restlichen Substanzen seien im Auftrag von Kunden isoliert worden und nie Teil der eigenen Bestände gewesen; die dabei ermittelten Daten seien gleichwohl hilfreich, um ähnliche Verbindungen fortan schneller bestimmen oder Quellen spezifischer Naturstoffe ausmachen zu können. Aus allen Spielarten – aktuell, ehemals oder potenziell – verfügbarer Materialien ergibt sich eine grob abschätzbare Gesamtzahl vorrätiger und nachproduzierbarer Substanzen:

> X1: Ich denke mal, wir haben ein Potenzial von vielleicht 12000, 13000 Verbindungen, die wir aus unseren Materialien, also unseren Mikroorganismen, die wir hier auch noch verfügbar haben, oder aus Pflanzen, die wir mal besorgt haben, isoliert haben.
> I: Und die auch dann jederzeit, wenn sie bestellt werden, nachproduziert werden können?
> X1: Die können wir theoretisch jederzeit wieder isolieren. Bei pflanzlichen Substanzen ist das so ein bisschen kritisch, da (..) haben wir ja nicht mehr zu jeder Pflanze wirklich den direkten Zugriff. Also, bei manchen Pflanzen ist es halt aufwendiger, die zu beschaffen und nachzubeschaffen als bei anderen, und da überlegt man sich dann natürlich schon zweimal, ob sich das denn lohnt, eine Substanz dann wieder zu isolieren, oder ob es nicht sinnvoller ist, lieber andere Substanzen, die wir bisher noch nicht angeboten haben, noch zu isolieren (ebd.).

Pflanzliche Verbindungen müssen bei Bedarf erneut aus geeigneten Biomaterialien isoliert werden, was voraussetzt, dass diese vorrätig oder lieferbar sind. Verbindungen aus Bakterien oder Pilzen lassen sich nachproduzieren: Im Gegensatz zu getrockneten Pflanzenteilen stellen mikrobielle Stämme lebende Biomaterialien dar, die sich potenziell unendlich lange konservieren lassen; ihre Vitalfunktionen sind im tiefgefrorenen Zustand unterbrochen, können aber beinahe nach Belieben reaktiviert werden, sofern die dauerhafte Kultivierung gelingt. Im aufgetauten Zustand werden Mikroorganismen durch Fermentation in Bioreaktoren dazu angeregt, ihre

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Stoffwechselprodukte herzustellen, zu denen auch die erwünschten Substanzen zählen. Auf andere Art und Weise potenziell verfügbar sind Derivate, die erst auf Bestellung synthetisiert werden und zuvor lediglich in Form von Protokollen und Machbarkeitsstudien existieren. Die Zusammensetzung von Substanzbibliotheken, Katalogen und Datenbanken ist permanent im Fluss; was zu welcherlei Bedingungen verfügbar ist, steht nicht ein für alle Mal fest. Die Nachbestellung von Pflanzen folgt dabei wie auch die Nachisolierung von Naturstoffen keinem Automatismus, sondern dient dem Ziel, den Bestand an Rohmaterialien und das Produktspektrum zu gestalten. Oft wird versucht, verbrauchte Substanzen erneut zu isolieren, doch nicht immer: Bisweilen werden ausverkaufte Naturstoffe durch andere „ersetzt“, wie mir mehrmals berichtet wurde. Wörtlich genommen trifft dies nicht zu: Absichtlich aus dem Katalog bzw. Lager entfernt und anschließend ersetzt wird nichts. Sind Substanzen verbraucht und ist das entsprechende Pflanzenmaterial nicht mehr vorrätig, gilt es abzuwägen, ob letzteres nachbestellt wird oder nicht. Wie aufwendig ist dies und welche Alternativen gibt es, welche Pflanzen kämen also stattdessen infrage? Mitunter erfolgt eine bewusste Entscheidung, stärker auf andere Substanzklassen zu setzen; häufiger fallen pragmatische Gründe ins Gewicht, z. B. dann, wenn Pflanzen teuer oder schwer zu besorgen sind. Die für die Beschaffung zuständige Mitarbeiterin beschrieb diesen Vorgang als „Aktualisierung der Pflanzendatenbank“ (X9, 2.2.2012, P37). Ein Kollege gab direkt im Anschluss indes zu bedenken, dass Pflanzen nur ein Mittel zum Zweck seien:

> I: [I]hr habt also schon Substanzen oder Pflanzen, die regelmäßig nachgefragt werden und euch eventuell auch mal ausgehen und wieder aufgefrischt werden müssen, oder ist das eher selten?
> X1: Hm, ja, indirekt schon. Wir verkaufen ja Reinsubstanzen und es ist eher so, dass wir wissen, welche Substanzen verkauft werden, und die Substanzen wollen wir dann halt nachproduzieren. Und, naja, indirekt brauchen wir dann natürlich von bestimmten Pflanzen was nach, um wieder die ausverkauften Substanzen nachproduzieren zu können, ja. […] Und ja, da kucken wir schon, welche Substanzen und insbesondere welche Substanzklassen eher mehr gefragt sind als andere. Da versuchen wir nicht unbedingt, exakt bestimmte Substanzen nachzuisolieren, sondern eher bestimmte Substanzklassen (X1, 2.2.2012, P37).

Das Unternehmen gibt sich also meist mit ähnlichen, aber nicht zwangsläufig identischen Substanzen zufrieden; eine gewisse Ungenauigkeit in Kauf zu nehmen und auf Substanzklassen zu fokussieren, senkt den Ar-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

beitsaufwand im Vergleich zu einer hartnäckigen Suche nach Einzelverbindungen. Besteht große Nachfrage nach einem spezifischen Naturstoff, fällt es zudem leichter, diesen erneut zu finden, wenn zahlreiche ähnliche Varianten aus diversen Biomaterialien bekannt sind. Im Vordergrund steht das Ziel, mit überschaubarem Aufwand ein breites Spektrum an Substanzen zu gewinnen und bereitzuhalten.

Ein Blick auf Sammlungen in anderen Bereichen verdeutlicht, nach welcher Logik die Bestände und Kataloge des Unternehmens organisiert sind. Die Fotografiehistorikerin Estelle Blaschke unterscheidet so das „metonymisch[e] Prinzip der Bibliothek, das auf einem Nebeneinander der Elemente basiert", von dem „hierarchischen System", das Corbis – ein kommerzieller Anbieter digitaler bzw. digitalisierter Bilder – in Datenbanken zu implementieren versuchte (2016: 123):

> Im Unterschied zu einer Bibliothek, in der jedes Buch, abgesehen von Raritäten, gleich behandelt und bewertet wird und dementsprechend einen eigenen Platz neben anderen Büchern einnimmt, verfolgte [Corbis] das Ziel, die Aufmerksamkeit der Kunden auf bestimmte Bilder und bestimmte Sammlungsschwerpunkte zu lenken, die kommerziellen Erfolg versprachen (ebd.).

In meinem Fallbeispiel ist die Rede von „Substanzbibliotheken" somit angemessen: Unter den Naturstoffen, die über den Katalog angeboten werden, erfolgt keine Hierarchisierung. Über teils unterschiedliche Preise wird die Nachfrage in gewissem Maße gelenkt; abgesehen davon werden alle Substanzen gleichbehandelt. Im Katalog stehen sie gleichberechtigt nebeneinander und lassen sich nach diversen Kriterien filtern. Dass bei der Pflanzenbeschaffung Prioritäten gesetzt werden, widerspricht dem metonymischen Prinzip keineswegs; auch Bibliotheken kaufen nicht alle erhältlichen Titel, sondern wählen ihre Neuanschaffungen aus. Dennoch trägt die Analogie zu Bibliotheken nur zum Teil: Das Lager für Biomaterialien dient lediglich als Vorrat zum eigenen Gebrauch; die im engeren Sinne metonymisch geordnete Sammlung ist die Substanzbibliothek, deren genaue Zusammensetzung sich durch die Auswahl bestimmter Pflanzen allenfalls indirekt steuern lässt. Das Nebeneinander gleichrangiger Elemente – viele davon nur leicht unterschiedlich, manche radikal andersartig – wird mithin durch seriell erschlossene Zufallsmomente aufgefächert. Der Mehrwert einer Substanzbibliothek im Vergleich zu einer Menge von Einzelverbindungen hängt auch mit den zahlreichen Varianten zusammen, deren Differenzen und Gemeinsamkeiten erst vor dem Hintergrund ihres syste-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

matisierten Nebeneinanders in durchsuchbaren Datenbanken hervortreten.

Im Katalog finden sich die angebotenen Naturstoffe nicht hierarchisiert. Zuvor, bei der Trennung, wird allerdings systematisch und konsequent ausgesiebt. Angestrebt wird ein Nebeneinander *verschiedener*, d. h. nicht redundanter Verbindungen. Es gilt, möglichst viel zu isolieren, dabei aber sicherzustellen, dass man nicht immer wieder dieselben Substanzen gewinnt. Zwar könne man, wie ein Gesprächspartner in einer oben zitierten Aussage betonte, „noch überall neue Naturstoffe […] finden“ (X1, 2.2.2012, P37), nicht nur in exotischen Organismen; zumeist handle es sich aber um geringfügige Abweichungen von bereits bekannten Verbindungen (vgl. ebd.). Allgemein gesagt: Ähnlichkeiten wie auch Differenzen sind allgegenwärtig, doch nicht im Detail antizipierbar. *Dass* Biomaterialien auf molekularer Ebene mancherlei Überraschung bereithalten, ist zu erwarten; nur bedingt abschätzen lässt sich indes, *wie* sich dies im Einzelfall auswirkt, welche Pflanzen oder Mikroorganismen also welche Substanzen enthalten. Daraus folgt zweierlei: Zum einen droht stets das Gegenteil von Neuheit: Redundanz. Zum anderen gilt es, aus den vorhandenen Materialien so viel herauszuholen, wie in Standardprozessen machbar ist. Diese beiden Herausforderungen spiegeln sich in spezifischen Praktiken wider, um die es im Folgenden geht: In der Redundantenerkennung und der Nachtrennung.

Manche Substanzen werden von mehreren oder gar zahlreichen Organismen produziert und treten bei der Trennung von Biomaterialien immer wieder auf; ein Umstand, der die Naturstoffchemie vor enorme Schwierigkeiten stellt. In der Literatur wird folgerichtig betont, wie unverzichtbar sogenannte Dereplikationsverfahren seien:

> One of the biggest concerns in natural products research is that after so much study many of the compounds in a given extract may well be known compounds, leading to much wasted effort in the search for new bioactive compounds. Dereplication, or the rapid identification of known compounds in an extract, is thus an important part of the process (Kingston 2011: 501).

Ein anderer Artikel verweist auf eine Studie, welche die Einsparungen die aus der Dereplikation eines einzelnen Naturstoffs resultieren, auf 50.000 USD beziffert (vgl. Skirycz u. a. 2016: 784f.). Ob diese Schätzung aus den 1990-er Jahren noch zutrifft, ist nebensächlich; die vermeidbaren Kosten hängen von dem für Isolierung und Strukturaufklärung nötigen Arbeitsaufwand ab, der durch verbesserte Analyseverfahren gesunken sein dürfte.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Doch lässt sich – in dieser Hinsicht stimmen alle Quellen überein – weiterhin viel Zeit und Geld sparen, indem redundante Substanzen frühzeitig identifiziert und ausgesondert werden:

> If a compound has been isolated, identified, and reported, it should be possible to use the published information to identify the compound when it appears again, without having to repeat the entire isolation and structure-determination process. […] These complementary processes of rapid identification of known compounds from a partially purified mixture and identification of enough of an unknown structure to prioritize or conclude an isolation, have come to be termed „dereplication" by the natural products community (Middlesworth und Cannell 1998: 279).

Dies betrifft gerade Anbieter, für deren Geschäftsmodell die schnelle Ausführung in Serie wiederholter Trennungsprozesse eine wichtige Stellgröße bildet. Es überrascht nicht, dass ein Mitarbeiter über Speziesgrenzen hinaus verbreitete Verbindungen als Problem bezeichnete. Bei der Trennung bleibe nur, „die gewöhnlichen Verdächtigen auszuschließen, gleich rauszuwerfen" (X4, 22.2.2012, P23). Man versuche daher, schon vorhandene Substanzen möglichst rasch zu erkennen und auszusondern. Unter Rückgriff auf firmeneigene und externe Datenbanken werden sämtliche Analyseergebnisse mit Referenzwerten zu bereits isolierten bzw. publizierten Verbindungen verglichen.[96] Wie dies abläuft, zeigte mir eine Mitarbeiterin bei der Auswertung von LC-MS-Spektren: Für jeden *Peak*, der im Chromatogramm erscheint, unterbreitet eine selbst programmierte Software automatisch Vorschläge, welche Masse das Molekül haben könnte, das unter dem Ausschlag der Kurve vermutet wird. Als Redundanten eingestufte *Peaks* werden gesondert hervorgehoben:

> X15: [A]ber hier gibt es immer auch redundante Verbindungen, also die, die man nicht haben will, die tauchen dann hier auf [deutet auf eine Spalte auf dem Bildschirm; Anm. KA]. [...] [Das Programm] weiß genau, die Substanz […] ist redundant, die wollen wir eigentlich nicht haben, deswegen hat der hier auch so eine Bemerkung.
> I: Das macht auch das Programm oder ist das praktisch eure Schlussfolgerung?

96 Zu Dereplikationsverfahren siehe Dias u. a. (vgl. 2012: 320ff.) und Kingston (vgl. 2011: 501).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X15: Das muss man vorgeben, ne, ne. Das muss man füttern: Also man nimmt jetzt sozusagen auch Substanzen auf, die man nicht haben will, gibt die auch in die Datenbank. [...] Und wenn da die Retentionszeit stimmt und die Masse stimmt, dann nimmt man an, das ist die Substanz, und sagt dann: „Okay, damit füttern wir die Datenbank und das sind dann die Redundanten, die wir nicht wollen“ (X15, 11.10.2011, P25).

Die Datenbank redundanter und unerwünschter Substanzen wächst somit nach und nach. Je mehr vorhanden ist, desto wahrscheinlicher wird es, auf Redundanz zu stoßen:

> X15: Wenn man ein Projekt hat, das über die Jahre geht, ist diese Liste sehr lang!
> I: Also praktisch alles, was ihr sowieso schon habt, oder alles, was ihr als uninteressant mal irgendwann ausgeschlossen habt? […]
> X15: Genau, und dann kann es auch sein, dass man diesen Extrakt gar nicht anfasst und sagt: „Okay, da sind so viele redundante Verbindungen drin, den trennen wir gar nicht oder erst dann, wenn die Substanzen jemand haben will oder so“. Also das ist einfach auch dafür, damit man nicht jeden Extrakt trennt, wo vielleicht Sachen drin sind, die man gar nicht haben will (ebd.).

Die Redundantenerkennung ist dabei kein separater Tätigkeitsschritt. Dereplikationsverfahren unterstützen in mehreren Phasen die Auswahl der Materialien, die weiterbearbeitet werden, beim anfänglichen *Profiling* von Extrakten wie auch bei der Auswertung von Fraktionen und Feintrennungen. Doch bietet die Software zur Redundantenerkennung keine absolut verlässliche Entscheidungsgrundlage. Mögliche Redundanten werden automatisch identifiziert, eine gewisse Fehlerquote ist jedoch unvermeidbar. Es geht schließlich darum, vermutlich redundante Verbindungen auszusieben, *bevor* ihre Struktur abschließend geklärt ist, also auf der Grundlage unvollständiger Information. Meine Gesprächspartnerin räumte dies freimütig ein: „Das ist eine wahrscheinliche [Redundanz], es kann auch eine andere Substanz sein“ (ebd.). Die Software ist dazu geeignet, auf mögliche Redundanten hinzuweisen, nicht dazu, eigenständig auswählen. Hier tritt eine Spannung zwischen einander widerstrebenden Anforderungen zutage, die sich kaum auflösen lässt: Einerseits sollen Redundanten möglichst früh erkannt und ausgeschlossen werden, um unnötigen Arbeitsaufwand zu vermeiden; andererseits muss die Dereplikation hinreichend zuverlässig sein, um neue Substanzen nicht fälschlicherweise als redundant auszusortieren. Je früher ausgesiebt wird, desto fehleranfälliger ist die Redundan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

tenerkennung freilich. Schon früh Redundanten zu identifizieren, ist nur von Nutzen, wenn es nicht dazu führt, dass unbeabsichtigt allzu viele nicht redundante Substanzen auf der Strecke bleiben. Für die Ökonomien von Sammlungen sind die Arbeitsschritte, auf die man verzichtet bzw. gegen die man sich entscheidet, ebenso wichtig wie diejenigen, welche man durchführt.

Was für einen einzelnen Anbieter gilt, betrifft auch die Naturstoffchemie im Allgemeinen: Mit der Anzahl bekannter Verbindungen wächst die Wahrscheinlichkeit, Redundanten zu finden. Eine retrospektive Auswertung der Strukturen aller zwischen 1941 und 2015 veröffentlichten mikrobiellen und marinen Naturstoffe kommt so zu dem Schluss, dass deren Neuheitsgrad typischerweise zurückgehe, sobald eine gewisse Anzahl von Substanzen aus einer taxonomischen Gruppe beschrieben sei. Die Gesamtzahl neu publizierter Naturstoffe bleibe unverändert hoch, doch der Anteil andersartiger Grundgerüste nehme ab, vor allem dann, wenn seit Langem genutzte Organismengruppen mit altbekannten Methoden bearbeitet würden (vgl. Pye u. a. 2017: 5603f.). Aus Sicht des Unternehmens bleibt dennoch viel zu entdecken, obgleich neue molekulare *scaffolds* nur selten anfallen. Es scheint zu genügen, routinemäßig eine große Bandbreite an Naturstoffen – das eigentliche Hauptprodukt – zu gewinnen, um gelegentlich auf andersartige Grundstrukturen zu stoßen; diese sind ein gern gesehenes, aber nicht gezielt gesuchtes Nebenprodukt. Redundanz auf der Ebene molekularer Grundgerüste wird in Kauf genommen, solange die in Serie isolierten Substanzen nicht redundant sind, wie geringfügig auch immer sie sich von ähnlichen Verbindungen unterscheiden. Was als redundant gilt, hängt von der Bezugsebene ab. Meiner Gesprächspartnerin war dies bewusst: „[R]edundant heißt auch immer: Zu welchem Bezug? Also zu welchem Thema jetzt redundant“ (X15, 11.10.2011, P25)? Auf der Ebene einzelner Substanzen lokalisierte Redundanten frühzeitig zu identifizieren, spielt für die Ökonomie der Arbeitsabläufe die Hauptrolle: Schon vorhandene Naturstoffe, die unabsichtlich erneut isoliert werden, bremsen den Trennungsprozess aus; sie stehen, um es zu mit einem treffenden Ausdruck aus der Literatur zu sagen, im Weg (vgl. Middlesworth und Cannell 1998: 280). Wie treffsicher die Redundantenerkennung funktioniert, lässt sich indes nicht mit Gewissheit klären; sofern nicht dieselben Biomaterialien in einem zusätzlichen Schritt *einschließlich* aller Redundanten aufgetrennt werden, fehlt ein Vergleichsmaßstab. Das Unternehmen findet weiter eine hohe Anzahl neuer Substanzen und sondert zahlreiche Redundanten aus; es ist plausibel anzunehmen, dass die angewandten Dereplikationsverfahren weitgehend ihren Zweck erfüllen. Darüber hinaus eröffnen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Redundanzen mitunter Chancen: Alternative Quellen bereits isolierter Verbindungen zu entdecken, kann hilfreich sein, wenn ursprünglich verwendete Biomaterialien nicht nachlieferbar oder sehr teuer sind. Eine zuverlässige Redundantenerkennung erlaubt es, unnötige Mehrarbeit zu vermeiden, und generiert potenziell nützliche Daten zu den Zusammenhängen zwischen den chemischen Profilen verschiedener Organismen.

Das Gegenstück zur Dereplikation ist die Nachtrennung: Zum einen gilt es, nicht mehrfach dasselbe zu isolieren; zum anderen, möglichst viele Substanzen aus jeder einzelnen Probe zu isolieren. Falls sich vermeintlich reine Substanzen bei der Strukturaufklärung als Gemische erweisen, ist vorgesehen, sie nachträglich einer weiteren Trennung unter veränderten Bedingungen zu unterziehen, wie der Leiter der Forschungsabteilung ausführte:

> I: Also nochmal praktisch […] durch eine angepasste Säule? […] Die ein bisschen feiner [ist], mit einem kleineren Gradienten oder so?
> X1: Oder ein anderes Trennungsmaterial, ein anderes Laufmittel. Halt andere Trennbedingungen, so dass sich unter anderen Trennbedingungen das, was sich unter den bisher eingesetzten Bedingungen nicht trennte, dann eben doch auftrennt (X1, 2.2.2012, P37).

In der Operationslogik der Auftrennung von Biomaterialien ist dies ein konsequenter nächster Schritt, der in der Praxis aber Probleme bereitet und häufig ungenutzt bleibt – ein Umstand, welcher dem für die Isolierung verantwortlichen Mitarbeiter, so gestand er offen ein, „unter den Nägeln [brannte]“ (X11, 22.2.2012, P181). Proben, deren Nachtrennung ausstehe, bezeichnete er folgerichtig als „große stille Reserve“, die nicht ausgeschöpft werde (ebd.). KollegInnen bestätigten diese Einschätzung:

> I: Aber macht ihr das dann auch meistens?
> X1: Selten!
> I: Oder verschwindet das im Kühlschrank und wird dann nur /
> X1: Normalerweise verschwindet das im Kühlschrank (lacht)!
> I: Okay, und wird gemacht, wenn es /
> X9: Wenn es notwendig ist /
> X1: Jein! Ist auch so ein ungenutztes Potenzial, was hier liegt (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Warum liegt dieses Potenzial brach? Ein Grund ist, dass sich kaum absehen lässt, ob eine Nachtrennung im Vergleich zu anderen Handlungsoptionen den Aufwand wert ist:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Viele Fraktionen, die halt dreckig sind, könnte man nochmal trennen. Da ist halt immer die Frage, wieder die Abschätzung: Wo ist der Aufwand größer? Wenn ich jetzt solche Fraktionen nehme und die nachtrenne, und dann halt was Neues isoliere? Oder wenn ich eine ganz neue Pflanze nehme und da von vorne neue Substanzen draus isoliere (X1, 2.2.2012, P37)?

Zudem überlappen sich manche Fraktionen in ihrer Zusammensetzung; Nachtrennungen liefern dann Substanzen, die bereits aus benachbarten Fraktionen isoliert worden sind. Ferner können nach Abschluss des üblichen Reinigungsprozesses die verfügbaren Mengen zu gering sein:

> X1: Jeder Trennschritt bringt halt Verluste [...]. Also lohnen sich Nachtrennungen eigentlich nur, wenn da am Ende mindestens 50mg noch da sind von den Fraktionen, die in die Nachtrennung gehen. Dann habe ich nur eine Chance, dass da auch 10mg wieder rauskommen, und daran scheitert es halt in vielen Fällen. Und bisher wird eben optimistisch noch relativ viel aufgehoben, also werden auch Sachen als Nachtrennung eingestuft, die dann doch bloß 10mg sind (ebd.).

Um diesem Problem beizukommen, werden Proben „vereinigt", d. h. zusammengeschüttet, um anschließend eine ausreichende Menge auftrennen zu können (X11, 22.2.2012, P181). Diese Vorgehensweise verweist auf den Hauptgrund für die Schwierigkeiten mit der Nachtrennung: Sie lässt sich kaum in den standardisierten Trennungsprozess integrieren, der zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen sind. Proben wieder herauszusuchen, zu vergleichen, ggf. zu vereinigen und dann unter veränderten Bedingungen feiner aufzutrennen, ist zusätzliche Arbeit und impliziert, dass ansonsten alltäglich wiederholte Verfahren extra angepasst werden müssen. Daher überrascht es nicht, dass die zur Nachtrennung aufbewahrten Proben „oft liegen [blieben]", wie der zuständige Mitarbeiter einräumte. Er klagte über das Fehlen „geordneter Prozesse[e]" hierfür; eigentlich sollten, so betonte er, ausdrückliche Nachtrennungskampagnen stattfinden. Schließlich seien viel Zeit und Geld in die Bearbeitung dieser mehr oder weniger vorgereinigten Fraktionen geflossen; entsprechend ungünstig sei es, wenn der Trennungsprozess in diesen Fällen kurz vor Ende zum Stillstand komme und nicht systematisch abgeschlossen werde. Er hielt eine „routinemäßige Extraschleife" für sinnvoller, als Proben wie derzeit üblich zu lagern und nur bei Bedarf nachzutrennen, z. B. dann, wenn Verbindungen aus benachbarten Fraktionen ausverkauft sind (ebd.). Womöglich unterschätzte mein Gesprächspartner indes, wie schwierig es wäre, die Nachtrennung zu einem regulären Element alltäglicher Routinen zu machen. In technischer

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Hinsicht und bezüglich der nötigen Kompetenzen gäbe es keine Hürden; es müssten lediglich ähnliche Schritte in angepasster Form wiederholt werden. Doch ist es bei der Nachtrennung unumgänglich, mehr „herumzuprobieren“, wie er hervorhob (ebd.); immerhin geht es darum, *gerade das* zu isolieren, was mit den üblichen Methoden *nicht* getrennt werden konnte. Standardprotokolle und eingespielte Routinen müssten einem eher bastelnden Vorgehen weichen. Die Nachtrennung bildet insofern aus organisatorischen Gründen einen Fremdkörper im Trennungsprozess. Bedenkt man, in welchem Maße sie etablierte Arbeitsroutinen durchbricht, erscheint die Frage, ob sich der zusätzliche Aufwand lohnt, besonders dringlich. Der Gegensatz zur Redundantenerkennung sticht ins Auge: Diese lässt sich ohne Weiteres in die üblichen Analyseverfahren integrieren und hilft an mehreren Punkten bei der Auswahl von Proben, ohne den Gesamtprozess zu sehr auszubremsen. Zusätzliche „Extraschleifen“, um diesen treffenden Ausdruck aufzugreifen, sind im Unterschied zur Nachtrennung nicht nötig.

Wie gut auch immer dies im Fall der Nachtrennung gelingt: Wie die Redundantenerkennung dient sie dem Ziel, eine wohlgeordnete Sammlung möglichst vieler verschiedener Naturstoffe anzulegen und auszubauen. Die Zahl der akkumulierten Substanzen fungiert als Zielmarke wie auch als Verkaufs- und Werbeargument – je mehr, desto besser. Dass die Naturstoffforschung derzeit von einem Trend „von den reinen großen Zahlen weg“ profitiert, wie ein Mitarbeiter in einer oben erläuterten Aussage unterstrich, steht dazu nur scheinbar im Widerspruch (X1, 16.1.2015, P563). Wenn Naturstoffe heutzutage in der Pharmaindustrie gefragter sind als um die Jahrtausendwende, hat das in erster Linie damit zu tun, dass die kombinatorische Chemie die Hoffnungen, die sie geweckt hatte, nicht erfüllen konnte (siehe Abschnitt 2.1). In anderen Worten: Die Industrie mag sich von den *reinen* großen Zahlen – eine Zielvorgabe, welche automatisierte Syntheseverfahren ungemein effizient erfüllen können – abgewandt haben. Dem Reiz durch das quantitative Wachstum von Bibliotheken tut dies keinen Abbruch. Das Unternehmen steht keineswegs für eine grundsätzliche Abkehr von großen Zahlen; vielmehr eröffnet es einen Zugang zu eben solchen in einem Bereich, der von einer besonderen chemischen Komplexität geprägt ist und bislang auf deutlich niedrigere Zahlen beschränkt war. Die Gesamtzahl der isolierten Verbindungen liegt weit unterhalb der Größe typischer synthetischer Bibliotheken, für Naturstoffe handelt es sich gleichwohl um einen ungewöhnlich hohen *Output*. Die Sammlungen des Unternehmens sollen *möglichst viele möglichst verschiedene* Substanzen umfassen – nicht unzählige Varianten weniger Grundmotive,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

wie es bei Rückgriff auf kombinatorische Verfahren der Fall ist. Die chemische Komplexität vieler Naturstoffe dient dabei als Garant für die Diversität der angehäuften Bestände.

Einige Überlegungen zum Begriff der Diversität tun an dieser Stelle not: Diversität, so zeigt der Wissenschaftshistoriker Staffan Müller-Wille am Beispiel der Naturgeschichte des 18. und 19. Jahrhunderts, ist weder „mit Differenz gleichzusetzen" noch mit einer „großen Zahl von Unterschieden" (2016: 41). Diversität setze Struktur voraus – in Bezug auf Lebewesen bestehe diese in einer „verschachtelten Hierarchie" taxonomischer Kategorien – und sei nach unten begrenzt: „[E]s gibt quasi eine kleinste Einheit der Diversität" (ebd.: 41f.). In der Wirkstoffentdeckung sind die kleinsten Einheiten z. B. chemische Verbindungen, die sich u. a. nach ihren Grundgerüsten, physikochemischen Merkmalen oder Substanzklassen klassifizieren lassen. An Müller-Wille anknüpfend erläutert der Wissenschaftshistoriker Hans-Jörg Rheinberger typische Merkmale von Wissenspraktiken, die im Umgang mit einer Menge an Objekten Ordnung schaffen, indem sie diese „in Gleiches und Ungleiches" unterteilen (2016: 15). Der Begriff der Diversität beziehe sich folglich auf eine „geordnete Mannigfaltigkeit" oder „‚gebändigt[e]' Vielfalt": Nur dadurch, dass Gegenstände nach einheitlichen Kriterien in „überschneidungsfrei[e] Gruppen" eingeteilt werden, gelinge es, „eine potentielle Unendlichkeit von Einzeldingen so in den Blick [zu nehmen], dass sie überschaubar wird" (ebd.: 14.). Aufschlussreich ist Rheinbergers Hinweis, dass Diversität „nicht nur als ein Moment des jeweils Gegebenen präsent" ist, sondern „in ihrem Prozesscharakter betrachtet – als Bewegung der Diversifizierung – nichts weniger als das Entwicklungsdifferential der Wissenschaften" darstellt (ebd.: 16f.). Chemische Diversität kann so als vorläufiges Resultat von Diversifizierungsprozessen verstanden werden; dies liegt nahe, wenn Naturstoffe als „potentially infinite source of chemical diversity" bezeichnet werden (Strohl 2000: 40). Die Annahme einer Quelle impliziert schließlich eine Abfolge, in deren Verlauf Gegenstände erschlossen werden – in diesem Fall mithilfe von Verfahren, die geeignet sind, um die unübersichtliche Vielfalt der Bestandteile von Biomaterialien in geordnete Sammlungen zu überführen. Dem Entwicklungsdifferenzial, das Rheinberger hervorhebt, entspricht darüber hinaus ein Wertdifferenzial: Stärker diversifizierte Sammlungen sind tendenziell wertvoller als relativ homogene. Derartige Wertdifferenzen setzen Vergleichbarkeit voraus; sie implizieren mithin die „grundlegende moderne Annahme", „dass Diversität etwas ist, das man vergleichen, messen und sogar quantifizieren kann" (Müller-Wille 2016: 41f.). Folgt man dieser Prämisse, ist die Diversität einer Menge von Objekten – im Gegensatz zur blo-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ßen Mannigfaltigkeit – eine bestimmbare Größe und als solche häufig für spezifische Zwecke eingespannt (vgl. ebd.).[97] Um Müller-Willes Gedanken aufzugreifen: Ist die Diversität von Substanzbibliotheken bestimmbar, bildet sie ein Qualitäts- und Vergleichskriterium wie auch ein mögliches Verkaufsargument. Zugleich dient sie als Zielvorgabe, ihre Bindung an Zwecke liegt auf der Hand: Es geht darum, möglichst viele unterschiedliche Substanzen für das *Screening* bereitzustellen.

Wie schlägt sich das Ziel, die Diversität von Naturstoffen zu erschließen und langfristig nutzbar zu machen, im Arbeitsalltag nieder? Wenn Sammlungen – als Substanzen bzw. Biomaterialien und als Datensätze – auf zweifache Art und Weise existieren, sind sie in beiderlei Hinsicht zu pflegen. Naturstoffe und pflanzliche bzw. mikrobielle Materialien gilt es so zu lagern, dass sie dauerhaft verwendbar bleiben und wiederzufinden sind; Messwerte und weitere Informationen so zu speichern und zu verschlagworten, dass Datenbanken mehr bieten als ein Register. Die Bedingungen, unter denen Biomaterialien bzw. Substanzen konserviert werden, sind dabei schlichter, als Außenstehende vermuten könnten: Als ich nach den firmeneigenen Sammlungen fragte, wurde ich auf Kühlschränke und Regale in Laboratorien und Gängen des Firmensitzes sowie Kisten in einem höchst unspektakulären Lagerhaus verwiesen (siehe Abb. 9 & 10). Meine – durch Presseberichte und sozialwissenschaftliche Literatur zur molekular-

97 Was es heißen kann, Sammlungen hinsichtlich ihrer Diversität zu vergleichen, zeigt eine Studie, die betrachtet, inwiefern sich die – zum damaligen Zeitpunkt 2,75 bzw. 1,41 Millionen Verbindungen umfassenden – Bibliotheken der Pharmakonzerne Bayer Pharma AG und AstraZeneca ähnelten (vgl. Kogej u. a. 2013: 1015). Der Vergleich erfolgte indirekt über sogenannte „2D binary molecular fingerprints“; keine der Firmen wollte im Detail enthüllen, aus welchen Substanzen die eigenen Sammlungen bestanden (ebd.). Auf dieser Grundlage wurde der Ähnlichkeitsgrad sämtlicher Verbindungen zu ihrem in struktureller Hinsicht ‚nächsten Nachbarn‘ innerhalb derselben wie auch der jeweils anderen *library* berechnet. Im Vergleich beider Bibliotheken gab es, so das Hauptergebnis der Studie, relativ wenige Überschneidungen; die durchschnittlichen Ähnlichkeitsindizes lagen niedriger als erwartet (vgl. ebd.: 1022). *Innerhalb* beider *libraries* zeigte sich indes eine ausgeprägte *self-similarity*; ein erwartbares Ergebnis, sind Substanzbibliotheken als Spätfolge bisheriger Forschungsschwerpunkte doch um Cluster einander ähnlicher Strukturen aus früheren Projekten gruppiert (vgl. ebd.: 1018). Dass sich beide Firmen wiederholt darum bemühten, die Diversität ihrer Sammlungen zu steigern und deren Qualität zu sichern, überrascht nicht (vgl. ebd.: 1015). Trotz aller dahingehenden Bemühungen wird in der Fachliteratur kritisiert, dass die *libraries* vieler Pharmakonzerne weitgehend aus Varianten weniger verschiedener Grundmotive bestehen: „[H]istorical screening sets are not particularly diverse“ (Barker u. a. 2013: 299).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

biologischen Forschung geprägten (vgl. Parry 2006: 26ff.; Stevens 2011) – Erwartungen, auf modernste *High-Tech*-Ausstattung zu stoßen, sorgten wiederholt für Gelächter. Weder fand ich bunkerartige Lagerhallen vor, aus denen Roboterarme automatisiert Proben herausholten, noch wurden diese bei -196°C in flüssigem Stickstoff gelagert, einem wichtigen Kühlungsmittel zur Kryokonservierung biologischer Materialien. Unter der Arbeitsfläche eines Labors stand ein kleiner Tank mit flüssigem Stickstoff, der dazu diente, einige *Assays* tiefgekühlt aufzubewahren. Doch die zur Lagerung der Sammlungsbestände eingesetzten Technologien und Infrastrukturen waren eindeutig *Low-Tech*, wie ein Gesprächspartner belustigt anmerkte: „Das sind Kühlschränke aus dem Baumarkt, völlig normal" (X1, 2.2.2012, P39). Naturstoffe und Derivate werden darin in Pulverform in kleinen Röhrchen bei -20°C aufbewahrt, während mikrobielle Stämme auf -80°C gekühlt in Gefriertruhen lagern (vgl. X4, 22.2.2012, P23). Sämtliche Proben und Materialien werden von Hand einsortiert bzw. entnommen, ggf. mit Handschuhen zum Kälteschutz. Das Pflanzenlager war noch schlichter: Ein angemietetes einstöckiges Lager, einen guten Kilometer vom Firmensitz entfernt, etwas älter und ein wenig heruntergekommen. Um Pflanzen aufzubewahren, genüge das völlig, so ein Mitarbeiter: Das Lager müsse „nur trocken und billig sein"; angesichts der Verkaufsabsichten der Gebäudeeigentümer sei die Frage, wie er im Scherz hinzufügte, „ob die das zuerst verkaufen oder ob es vorher einstürzt" (X4, 23.3.2012, P215). Die Aussage war gewiss übertrieben; sie verdeutlicht gleichwohl, wie eng umgrenzt die Anforderungen an ein Lager sein können.

Ansprüche hinsichtlich der Lagerungsbedingungen wirken sich auf die anfallenden Kosten aus; ob Sammlungsobjekte gekühlt werden müssen, und wenn ja, auf welche Temperatur, spielt eine entscheidende Rolle. Pflanzen lagert das Unternehmen ungekühlt, aber luftdicht in Plastiktüten. Teils werden sie in dickere Plastiksäcke oder Vakuumverpackung eingeschweißt, um sie vor Schädlingsbefall zu schützen, wie mir ein Mitarbeiter erklärte, der für den Eingang und die Extraktion der Pflanzen verantwortlich war:

> X20: [W]ir haben dann eben auch mit […] essbarem Biomaterial gearbeitet für einige Projekte, und seitdem haben wir eigentlich oftmals solche Besucher wie Motten gehabt. […] Aber das haben wir jetzt auch im Griff, seitdem wir die einschweißen. Also, weil wir manchmal dann Kartons gefunden haben, wo dann irgendwie Tierchen dran waren, die haben wir dann also komplett rausgefroren und dann nochmal in Tüten alle eingeschweißt, und so mit einer dickeren Folie, dann riechen die das anscheinend auch nicht mehr. Und die könnten sich

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> anscheinend durch das hindurch beißen, aber wenn sie es dann nicht mehr merken, dass da was drin ist, dann ist alles super (X20, 22.2.2012, P23).

Alles in allem seien getrocknete Pflanzen, wie ein Kollege unterstrich, „zum Glück relativ anspruchslos“; aus diesem Grund könne man in der Naturstoffchemie bei einigen Schritten auf *Low-Tech*-Verfahren setzen und „es funktioniert trotzdem“ (X4, 23.3.2012, P215). Der oben zitierte Mitarbeiter bestätigte, dass Pflanzenmaterial unter den geschilderten Umständen meist adäquat konserviert bleibe, also langfristig konstante chemische Profile aufweise. Ob dies für die Lagerungsbedingungen oder gegen die Trennschärfe des Isolierungsverfahrens spricht, ließ er offen:

> X20: [I]ch [habe] festgestellt […], dass […] im Grunde genommen die meisten Proben, die wir von drüben [aus dem Lager; Anm. KA] nehmen, erstaunlicherweise doch noch viel von dem enthalten ist, was wir eben daraus gefunden haben. Wobei das natürlich entweder dafür spricht, dass wir so und so nur die Sachen finden, die total stabil sind, so dass der Prozess hier aussortiert / oder ob die wirklich so stabil sind, keine Ahnung (X20, 22.2.2012, P23).

Sogar aus den ältesten noch aufbewahrten Pflanzen lassen sich oftmals dieselben Naturstoffe wie zuvor gewinnen; ein Mitarbeiter berichtete z. B., er habe vor Kurzem eine 1994 gesammelte Pflanze bearbeitet, welche die gesuchten Substanzen enthalten habe, obgleich etwas niedriger konzentriert als vor knapp 20 Jahren (vgl. X6, 5.10.2011, P106).

Dass gelagerte Materialien langfristig verwendbar bleiben, ist eine wichtige Voraussetzung; ebenso wichtig ist die Entscheidung, *was* überhaupt konserviert wird. Denn der Stauraum im Lager und in den Kühlschränken ist immer knapp; mehr aufzubewahren geht mit höheren Kosten einher. Wirft man Biomaterialien weg, büßt man allerdings die Chance ein, eines Tages doch noch etwas daraus zu gewinnen. Verlorenes Potenzial ist in diesem Fall für immer verloren; es gilt abzuwägen zwischen künftigen Handlungsspielräumen und begrenzten Ressourcen. Ein Mitarbeiter antwortete mir wie folgt auf meine Frage, ob er Bodenproben entsorge, nachdem er die darin enthaltenen Mikroorganismen kultiviert habe:

> X4: Nein. Ich tue natürlich Proben an sich verbrauchen, aber […] dann überlegst du natürlich: Was wirfst du denn weg? Wenn ich jetzt einen Organismus isoliert hätte, der was Interessantes macht, und ich verliere den, der wächst nicht mehr aus irgendwelchen Gründen, und ich habe die Probe noch, dann könnte ich versuchen, den nochmal aus

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> der Probe zu isolieren. Ich weiß nicht, wie gut die Chancen sind, die sind vielleicht nicht gut, aber wenn du die Probe nicht hast, dann hast du null Chancen. Und weshalb wirfst du jetzt Sachen weg, aus denen du noch nie was isoliert hast? Weil du da auch nicht weißt, was da [drin ist]? Oder was behältst du? Das ist da halt immer so ein bisschen die Überlegung (X4, 22.2.2012, P23).

Entsorgt werden lediglich Fraktionen, die nicht für den folgenden Trennungsschritt ausgewählt bzw. für eine Nachtrennung eingelagert werden. Bei der Trennung wird somit nicht nur im metaphorischen Sinne ausgesiebt. Pflanzen hingegen werden wie Bodenproben aufbewahrt, sofern sie nicht verderblich oder aus sonstigen Gründen schlecht zu lagern sind, selbst dann, wenn sie nach dem anfänglichen *Profiling* zunächst nicht aufgetrennt werden. Man wisse schließlich nie, so der für die Extraktion zuständige Mitarbeiter, was man damit noch anfangen könne, und habe dafür bezahlt, zumal im Lager genügend Platz frei sei (vgl. X6, 5.10.2011, P118f.). Andere KollegInnen widersprachen seiner Einschätzung vehement: Der Stauraum werde knapp, was ein Mitarbeiter darauf zurückführte, dass „wir deutlich mehr lagern, als wir letztlich wohl anfassen werden" (X11, 1.12.2011, P177). Mitunter gebe es freilich, wie er einräumte, Anfragen nach bislang ungenutzten Fraktionen oder Biomaterialien; für solche Fälle sei es unverzichtbar, eine große Sammlung auf Vorrat zu haben. Das in die Zukunft gerichtete Verwertungspotenzial akkumulierter Rohmaterialien und Proben wird mithin höher gewichtet als gegenwärtige Sorgen um begrenzten Stauraum und mit der Lagerung verbundene Kosten – nicht untypisch für ein Geschäftsmodell, das auf Sammlungen basiert.

Ordnung lässt sich in Sammlungen nur herstellen und aufrechterhalten, wenn alle gelagerten Objekte zuverlässig und dauerhaft identifiziert werden können. Damit das Nebeneinander von Rohmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten in diversen Behältnissen – u. a. Tüten mit getrockneten Pflanzen, Plastikbeutel mit Bodenproben, große Bottiche mit Extrakten und Fraktionen sowie unzählige kleine Röhrchen mit Feintrennungen und Reinsubstanzen – nicht ins Chaotische abgleitet, kommen Massen von Etiketten zum Einsatz. Auf diesen sind mehrere Registrierungsnummern und teils weitere Informationen, z. B. zur Spezies, verzeichnet. Die kleinen Beutel, die beim *Profiling* für gemahlene Pflanzenteile eingesetzt werden, beschriftete der zuständige Mitarbeiter ferner von Hand mit den entsprechenden Kürzeln. Um sicherzustellen, dass alle Proben identifizierbar bleiben, achtete er auch auf vermeintlich banale Details: Da sich die verwendeten selbstklebenden Etiketten beim Einfrieren der Proben manchmal ablösen, klebte er zusätzlich Tesafilm darüber (vgl.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

X6, 5.10.2011, P102). Die Kürzel auf den Etiketten sind wiederum in Datenbanken registriert, über die sich die Standorte von Materialien, Proben oder Substanzen in den ebenfalls nummerierten Kisten, Schachteln, Regalen und Kühlschränken ausfindig machen und Daten zu den jeweiligen Objekten aufrufen lassen. Insgesamt gibt es im Lager, wie mein Gesprächspartner nicht ohne Stolz berichtete, mehr als 20000 verschiedene Pflanzenmaterialien in über 1000 Kisten, selbstverständlich allesamt sauber etikettiert (vgl. X6, 5.10.2011, P123). Ordnungskriterien und -praktiken setzen voraus, dass Einzelobjekte wiederzufinden sind (siehe Abb. 11). Eine fehlerhafte, unvollständige oder gänzlich unterbliebene taxonomische Bestimmung von Biomaterialien ist dabei nicht *per se* ein Problem. Sie wird nur zu einem Hindernis, wenn Vorräte verbraucht sind und eine Nachbestellung nötig ist. Mein Gesprächspartner berichtete z. B., dass Details zu manchen Materialien sich nicht mehr rekonstruieren ließen, da vor Jahren ein Student im Rahmen eines Praktikums Einträge in die Datenbank schlampig vorgenommen habe; seitdem sei diese Aufgabe nicht mehr PraktikantInnen überlassen worden (vgl. X6, 5.10.2011, P108f.). Doch bedrohen solche Ungenauigkeiten die Reproduzierbarkeit des Trennungsprozesses allenfalls indirekt. Selbst dann, wenn Etiketten mangels präziser Angaben mitunter mit „unbekanntes Zweigmaterial“, „Pflanze 1, in Bestimmung“ oder gar „braunes Zeug“ bzw. „grünes Zeug“ beschriftet sind, ist die Ordnung der Sammlung nicht grundsätzlich beeinträchtigt (vgl. Feldnotizen 5.10.2011, P97 & P101). Im Normalfall, so betonte ein Kollege, „kriegt man es auf jeden Fall wieder nachvollziehbar“, wenn auch mit zusätzlichem Aufwand:

> X1: Wenn jetzt am Ende in [der] Datenbank dann noch „Pflanze 1“ und „Pflanze 2“ drin steht, und wir dann nach fünf Jahren feststellen, dass wir jetzt Substanz „NP-irgendwas“ aus Pflanze 2 nochmal besorgen wollen, dann kriegen wir immerhin raus, was Pflanze 2 war (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Denn „irgendwo ist es doch mal eingetragen“, woher eine Pflanze bezogen wurde (ebd.). Und selbst wenn sich dies nicht rekonstruieren lässt, bleibt der maßgebliche Zusammenhang gewahrt: Die Bezüge zwischen Biomaterialien und daraus gewonnenen Fraktionen und Substanzen, veranschaulicht durch Registrierungsnummern auf Etiketten, die auf Daten im System und Standorte im Lager bzw. in Kühlschränken verweisen. Falls die Kette der Referenzen zwischen Rohmaterialien, Proben und isolierten Substanzen trotz aller Sorgfalt reißt, ist dies gewiss ein Nachteil; der Prozess ist nicht selbstreferenziell. Die potenziellen Nutzungsmöglichkeiten –

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

und damit der kommerzielle Wert – von Naturstoffen hängen indes nur am Rande mit deren spezifischer Herkunft zusammen. *Sammlungsinterne* Referenzen und Identitäten zu erhalten, ist wichtiger als solche zu externen Bezugspunkten. Im Gegensatz dazu büßen z. B. DNA-Barcodes aus Gewebeproben in naturhistorischen Museen ihren Wert ein, wenn nicht nachvollziehbar ist, woraus sie gewonnen wurden, wenn die „analytical chain" also gebrochen ist. „Voucher specimen" dienen daher als Garanten der Identität von DNA-Sequenzen (Ellis 2008: 178). Ein DNA-Barcode ohne präzise Zuordnung ist nutzlos, im Unterschied zu Naturstoffen, die aus „unbekannte[m] Zweigmaterial" isoliert und dennoch ohne Bedenken verkauft werden können (siehe Abb. 12).

Die Sammlungsstrategie des Unternehmens folgt letztlich dem Imperativ, immer mehr zu akkumulieren, rein quantitativ wie auch hinsichtlich der Diversität der Bestände. Angetrieben durch das so wirkmächtige wie uneinlösbare Ziel der Vollständigkeit überlagert sich in Substanzbibliotheken „[d]as Ideal, alles zu besitzen, [...] mit dem Wunsch [...], alles zu wissen", um Heumanns Charakterisierung des utopischen Moments naturkundlicher Museen aufzugreifen (2013: 20). Der Drang nach vollständigem Wissen ist nicht von der Akkumulation von Ressourcen zu trennen; Sammeln als Wissen und Sammeln als Anhäufen bedingen sich gegenseitig (vgl. Heesen und Spary 2001). Wenn die Utopie einer naturkundlichen Sammlung sich „nicht nur durch die Vollständigkeit ihrer *Objekte* [auszeichnet], sondern [...] auch von vollständiger *Ordnung*" ist (Heumann 2013: 20), impliziert dies, dass im Fall musealer Kollektionen wenigstens die Illusion von Ordnung und Vollständigkeit haltbar ist.[98] Doch wie groß und wohlgeordnet auch immer eine Naturstoffsammlung ist: Die Grenzen des chemischen Raumes, welchen die in einer Bibliothek erfassten Substanzen abdecken, liegen – gemessen an der Gesamtzahl aller möglichen Verbindungen – von vornherein offenkundig auf der Hand; weder Vollständigkeit noch perfekte Ordnung sind angesichts dessen plausible Ziele (siehe Abschnitt 2.1). Vielmehr geht es darum, zwischen in der Weite des chemischen Raums verstreuten Naturstoffen Beziehungen zu stiften, die mithilfe von Datenbanken handhabbar gemacht werden, im Wissen

98 Die Wissenschaftsphilosophin Sabina Leonelli warnt davor, Illusionen von Vollständigkeit als Zielsetzungen der Forschung zu verstehen; die Verheißungen von *Big-Data*-Ansätzen wörtlich zu nehmen, könne zu fehlgeleiteten Ausrichtungen führen: „The availability of large datasets does of course make a difference […]. And yet, […], having a lot of data is not the same as having all of them; and cultivating such illusion of completeness is a very risky and potentially misleading strategy within biology" (2014: 7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

darum, dass der chemische Raum allein durch mehr Substanzen niemals auszuschöpfen ist.

Ebenso wenig strebt das Unternehmen an, ein möglichst vollständiges Inventar pflanzlicher oder mikrobieller Biodiversität anzulegen. Pflanzen werden nach ihren vermuteten oder erhofften Inhaltsstoffen ausgesucht, nicht, um die taxonomische Ordnung des Pflanzenreiches zu repräsentieren. Nicht zufällig erhalten Substanzen ihre Registrierungsnummern schlicht in der Reihenfolge des Eingangs der jeweiligen Biomaterialien, nicht gemäß taxonomischer Kriterien, die eine hierarchisierte Ordnung voraussetzen (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Biodiversität steht nicht im Vordergrund; sie ist in dem Maße von Belang, in dem sie als Indikator und Quelle für chemische Diversität fungiert. Mangels genauerer Erkenntnisse bezüglich der erwartbaren Inhaltsstoffe bieten bisher nicht vorhandene Biomaterialien bessere Chancen, neue Substanzen zu finden. Sind indes – in umgekehrter Blickrichtung – schon viele Verbindungen aus einer Substanzklasse verfügbar, besteht im Normalfall wenig Interesse an anderen Spezies, die, soweit dies absehbar ist, ähnliche chemische Profile aufweisen. Welche Substanzen isoliert werden können, lässt sich dadurch, dass man bestimmte Biomaterialien beschafft, ohnehin nur indirekt steuern. Die serielle, doch stets höchst partielle Anhäufung von Naturstoffen ist insofern ein Hilfsmittel auf der Suche nach biologisch relevanter chemischer Diversität. Isolierte Reinsubstanzen sollen gewissermaßen von außen kommend Zugang zu etwas eröffnen, das ohne natürliche Vorbilder nicht generiert werden kann.

Eine derartige Rolle als Quelle von Information, die von außen in Forschungsprozesse einfließt, wird der Biodiversität in manchen ökonomischen Modellierungen zugeschrieben, obgleich die Reduzierung von Biodiversität auf nichts als Information nicht unproblematisch ist:

> Biodiversity [...] acts as a source of new stocks of information which can then serve as the base from which to develop new innovations. [...] However, all stocks of information must originally derive from outside of the process, and it is essential to input new supplies at the optimal rate necessary in order to sustain the R&D process (Swanson 1996: 6).

Auf ähnliche Weise lässt sich die auf Biomaterialien basierende chemische Diversität, welche das Unternehmen erschließt, als von außen hinzutretender Ausgangspunkt anschließender Forschung verstehen. Gleichwohl ist fraglich, ob sich die Unterscheidung zwischen Außen und Innen in diesem Fall aufrechterhalten lässt. Ist die Naturstoffisolierung nicht gerade darauf ausgerichtet, die Differenzen zwischen Außen und Innen einzuebnen? Das

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Unternehmen generiert chemische Diversität nicht *ex nihilo*; auf den Zugang zu einem Außen in Form von Biomaterialien kann es nicht verzichten. Doch zielt es darauf ab, dieses Außen nach innen zu holen, indem es Substanzen so bearbeitet, dass deren Herkunft für nachgelagerte Akteure irrelevant wird. Die Differenz zwischen isolierten und synthetisierten Verbindungen wird dadurch nivelliert und spielt nur in Ausnahmefällen eine Rolle. Außen und Innen durchdringen sich.

Vor diesem Hintergrund ist es aufschlussreich, auf Kohlers Verständnis von *collecting sciences* zurückzukommen: Inwiefern ist dieses geeignet, um den Ansatz des Unternehmens zu erfassen? Während für Kohler der wissenschaftliche Wert gesammelter Objekte mit deren spezifischer natürlicher Herkunft zusammenhängt, erfolgt hier ein Übergang zu im Labor generierten Produkten mit einem kommerziellen Wert, der gerade unter Absehung von ihrer Herkunft zustande kommt.[99] Um diesen Übergang zu bewerkstelligen, ist mehr nötig, als Biomaterialien abzutransportieren und anzuhäufen. Die Herkunft der angebotenen Naturstoffe *ist* nicht einfach irrelevant – sie *wird* für nachfolgende Akteure mit viel Arbeitsaufwand und Expertise irrelevant *gemacht*. Beschränkungen, die aus der für Sammlungsobjekte typischen Ortsgebundenheit, begrenzten und unvorhersehbaren Verfügbarkeit, Flüchtigkeit und verstreuten Verbreitung von Biomaterialien *in situ* resultieren, lassen sich so überwinden (vgl. Kohler 2007: 445). Kohlers Gegenüberstellung von *sited provenance* und *placelessness* sollte indes nicht darüber hinwegtäuschen, dass *beide* Begriffe auf Resultate konkreter Umgangsweisen mit Gegenständen wissenschaftlichen und ökonomischen Handelns verweisen und nicht etwa deren Ausgangspunkte beschreiben. Der Gegensatz zu botanischen Gärten und Naturkundemuseen spricht Bände: Für deren Sammlungen ist es zwingend erforderlich, die Verbindungen zum Herkunftskontext von Proben oder Fundstücken auch für Außenstehende nachvollziehbar zu machen. Dies wird z. B. in einem Artikel betont, der ein Netzwerk öffentlicher Sammlungsinstitutionen vorstellt, welches das Ziel verfolgt, DNA-Proben sowie diesbezügliche Daten und Metadaten in der *scientific community* zu teilen (vgl. Seberg u. a. 2016: 397). Ein als Beispiel abgedruckter Datenbank-Eintrag zu einer Pflanze aus Zypern verdeutlicht, welche Fülle an Metadaten erhoben wird: Neben

99 „The varied objects of collecting science […] are alike in being *found* objects. They are collected on site in nature, and their scientific worth depends on that natural provenance. […] If it is the apparent placelessness of labs that warrants lab-made facts, it is the sited provenance of found objects that gives them standing as data“ (Kohler 2007: 444).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dem Speziesnamen finden sich Daten zu den Sammlern, den Erstbeschreibern, dem Sammlungszeitpunkt, dem Biotop, dem Sammlungsort („Halevga. Kremmos tis Keryneias, at view point at ridge road W of Armenomonastiro“), der Registrierungsnummer des Belegexemplars und den verfügbaren Gewebe- und DNA-Proben, mitsamt einer Karte, die den Fundort zeigt, und Links zu weiteren Datenbanken (ebd.: 398).[100] Das Unternehmen generiert und erfasst ebenfalls Massen an Daten und Metadaten; für Außenstehende sind diese aber nur zum Teil sichtbar: Teils werden sie bewusst geheim gehalten, teils sind sie für Kunden schlichtweg irrelevant. Einer der Hauptvorzüge isolierter Naturstoffe besteht für Pharmafirmen gerade darin, sich *nicht* mit den lokalen Spezifika von Pflanzen oder Mikroorganismen befassen zu müssen. *In situ* gesammelte Biomaterialien und Dritten zugängliche Produkte bzw. Ergebnisse trennt also – in epistemologischer wie auch operativer Hinsicht – ein größerer Abgrund als im Fall der erwähnten DNA-Banken; die Relation zwischen Mittel und Zweck ist indirekter. Den Bezugspunkt für BotanikerInnen bilden gefundene Pflanzen und damit eng assoziierte epistemische Objekte: Gewebeproben, Belegexemplare, Gensequenzen oder weitere Datensätze, die eine Pflanze im Hinblick auf das jeweilige Erkenntnisinteresse repräsentieren. Kunden des Unternehmens hingegen betrachten Pflanzen und mikrobielle Proben als Quellen von Substanzen. Ihr Interesse gilt den isolierten Verbindungen, nicht Biomaterialien oder gar Lebewesen. Naturstoffe werden nicht erworben, um Organismen zu repräsentieren.

Sammlungen und Datenbanken stiften Ordnung und helfen so, das Chaos vor Ort verstreuter, heterogener Fundstücke in einen strukturierten, leichter durchsuchbaren Zusammenhang zu überführen. Welche Beziehungen zwischen Objekten und ihren Herkunftskontexten etabliert werden und welche Spielräume dies Nutzern eröffnet, hängt davon ab, wie Sammlungen geordnet und organisiert werden. *Sited provenance* kann daraus ebenso resultieren wie *placelessness* – je nachdem, welche Verknüpfungen hergestellt, aufrechterhalten oder gekappt werden und für wen dies unter welchen Bedingungen einsehbar ist.

---

100 Metadaten sollen sozusagen die Reibungsverluste zwischen Datensätzen reduzieren, doch sorgen sie ihrerseits für „Metadata friction“ (Edwards u. a. 2011: 671). Dies liegt auch daran, dass es einen großen Aufwand darstellt, Metadaten zu erheben, in geeignete Formate einzutragen und zu verwalten; eine zusätzliche Aufgabe, die ForscherInnen oft als lästig empfinden – ihr Hauptinteresse gilt schließlich den erhobenen Daten (vgl. ebd.: 673).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

3.4.3 Die Schattenseiten der Akkumulierung

Die Ordnung, welche in einer Sammlung herrscht, ist lediglich – so viel sollte u. a. aus den Ausführungen zum Pflanzenlager deutlich geworden sein – ein mehr oder weniger stabilisiertes Resultat bestimmter Praktiken: nicht ein für alle Mal etabliert und ohne Weiteres gewährleistet, sondern stets reversibel und bedroht. So klagten einige meiner GesprächspartnerInnen über die Unordnung, die ihrer Meinung im Lager und den Laborräumen herrschten. Nachdem ihm KollegInnen – offenbar nicht zum ersten Mal – einen Haufen von Proben auf den Schreibtisch gestellt hatten, die er gefriertrocknen bzw. im Rotationsverdampfer konzentrieren sollte, schimpfte ein Mitarbeiter gar: „Hier sieht es aus wie in einer Rumpelbude" (X6, 5.10.2011, P101)! Es stehe viel „Zeug" herum, mitunter „Sachen", die nicht mehr gebraucht würden, z. B. Reste von Extrakten, die schon aufgetrennt worden waren; manche Proben ließen sich außerdem nicht mehr eindeutig zuordnen, so das oben genannte „braune Zeug", das er gerade bearbeitete (ebd.). Ein Kollege bestätigte seine Einschätzung: Eigentlich müsste man angesichts des Platzmangels im Lager und den Kühlschränken mal richtig aufräumen. Abgesehen von der heiklen Frage, was man überhaupt aussortieren könnte, sei dies aber nicht einfach:

> X1: [D]a wird auch immer wieder gejammert, dass wir nicht genug Platz haben, und dann überlegt man sich natürlich auch, ob man mal Sachen wegschmeißt, die du halt zehn, 15 Jahre nicht angetastet hast. Ich meine, das ist auch / wenn man zuhause einen Schrank aufräumt, ist das genau dasselbe!
> I: Ist klar, sicher! Gut, nur zuhause ist das dann nicht so ein Kostenfaktor, weil natürlich jeder Kühlschrank, der mehr läuft oder so, denke ich, wird euch ja auch einiges kosten.
> X1: Tja, ja!
> I: Aber habt ihr da schon mal ausgemistet oder ist das so eine Sache, die/?
> X1: Ja, das passiert ab und zu mal. Aber auch das ist natürlich wieder ein riesiger Logistikaufwand (X1 2.2.2012, P37)!

Unter den im Laufe der Jahre angehäuften Naturstoffen auszumisten, ohne ein Chaos zu verursachen, fällt vor allem deshalb schwer, weil die Röhrchen mit den jeweiligen Substanzen nur über ihre in der Datenbank verzeichnete Position in einem Regal, Rack bzw. Karton zu finden sind (siehe Abb. 13):

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: [D]ie Substanzen werden in diesen Pappkartons gelagert, und da stehen, weiß ich nicht, 49 Stück, 49 Fläschchen drin. Wenn du jetzt von den 49 Fläschchen, die in dem Karton stehen, 30 wegschmeißt, und die anderen nicht umsortierst, dann sparst du keinen Millimeter Platz! (lacht)
> I: Ah, klar, dann hast du nicht viel gewonnen! Also, das ist dann Logistik plus Datenlogistik/
> X1: Aber die umzusortieren ist wieder ein gigantischer Aufwand, weil das musst du natürlich datenlogistisch erfassen, sonst hast du keine Chance, jemals das wiederzufinden (ebd.)!

Um Platz zu sparen und Kosten für die Kühlung zu senken, bliebe nur, *alle* Substanzen in einem Karton umzuräumen und dies in der Datenbank zu registrieren. Unvollständig oder provisorisch aufzuräumen, gefährdet die Ordnung einer Sammlung so sehr, wie gar nicht aufzuräumen. Jegliche Handlungsoption bedeutet viel Arbeit. Folgt man Kohler, ist dies nicht untypisch für Sammlungen. Objekte anzuhäufen und auf dieser Grundlage Wissen zu generieren, gehe zwangsläufig mit besonderen Imperativen einher:

> The sheer bulk of collections and their vulnerability to time and neglect impose a unique burden on sciences that collect. In no other science must practitioners divide their time so evenly between the high-status work of advancing science and the unglamorous yet essential chores of housekeeping. All that stuff! (2007: 447)

Trotz aller Bemühungen, die prosaischen wissenschaftlichen ‚Haushaltstätigkeiten‘ nicht zu vernachlässigen, gibt es keine Garantie, dass die Akkumulierung von Objekten in einer Sammlung in epistemischer oder ökonomischer Hinsicht zu den erwünschten Resultaten führt. Ihre Masse kann überwältigen und die Forschung bzw. kommerzielle Wertschöpfung erschweren, wie historische Fallbeispiele belegen (vgl. Marcaida und Pimentel 2014: 285ff.): Nicht immer gelingt es, Güter an ihren Zielort zu transportieren; und wenn sie dort eintreffen, bleibt viel zu tun, um die Fundstücke zu Gegenständen wissenschaftlicher Forschung zu machen. Mehr als deutlich zeigen dies die unzähligen Kisten voller säuberlich beschrifteter Proben oder Aufzeichnungen, die jahrzehnte- bis jahrhundertelang in den Depots naturhistorischer Museen verstauben, bis sie – wenigstens zum Teil – geöffnet und bearbeitet werden: Seien es die schon von Carl von Linné hoch geschätzten, doch erst ab den 1950-er Jahren veröffentlichten botanischen Illustrationen und Beobachtungen, die José Celestino Mutis gegen Ende des 18. Jahrhunderts im heutigen Kolumbien angehäuft hatte,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

seien es die Massen an Insekten, die Hans Sauter im frühen 20. Jahrhundert in Formosa sammelte und die bis heute teils unausgepackt im Keller von Museen lagern (vgl. Pannhorst 2016: 239; Roberts 2014: 238f.). *Information overload* ist kein Problem der Gegenwart, sondern mindestens seit der frühen Neuzeit anzutreffen (vgl. Rosenberg 2003). Für Sammlungen gilt dies erst recht, und zwar bis heute: In der Literatur ist weiterhin die Rede von einer enormen ungenutzten Reserve eingegangener, aber noch nicht beschriebener bzw. untersuchter Materialien – ein Phänomen, das in der Biologie so üblich ist, dass sich für die daraus resultierenden Verzögerungen der Begriff „taxonomic impediment" etabliert hat (Kemp 2015: 293). Aktuelle Zahlen bestätigen diesen in der genannten Quelle von TaxonomInnen und KuratorInnen geäußerten Eindruck: Eine Studie, für die eine Stichprobe von Daten aus dem Jahr 2007 ausgewertet wurde, kam zu dem Ergebnis, dass zwischen Sammlung und Erstbeschreibung neuer Spezies im Durchschnitt fast 21 Jahre „shelf life" lagen, mit einem Median von zwölf Jahren und einer Bandbreite zwischen null und 206 Jahren (Fontaine u. a. 2012: R943). Objekte zu akkumulieren, ist in den *collecting sciences* eine nötige, doch keinesfalls hinreichende Bedingung für erfolgreiche Wertschöpfung oder Wissensproduktion. Die schiere Menge an Gegenständen und Daten kann vielmehr zu einem Hindernis werden und deren Nutzung beeinträchtigen.

Das Unternehmen lässt sich von seinen Biomaterialien und Reinsubstanzen nicht in solchem Maße überwältigen. Pflanzen und Mikroorganismen trennt es rasch auf; das Interesse ist von vornherein auf das Ergebnis eines kaum variierten Routineprozesses verengt. Naturstoffe weisen gegenüber Biomaterialien den Vorzug auf, dass sie vergleichsweise wenig Platz beanspruchen und sich ohne Veränderung ihrer Eigenschaften langfristig konservieren lassen. Ihr Überwältigungspotenzial ist sozusagen geringer; gerade darin besteht für Kunden einer der Gründe, die Dienste des Unternehmens in Anspruch zu nehmen. Die Schattenseiten der Akkumulierung sind gleichwohl unvermeidbar, so sehr auch versucht wird, nicht mehr benötigte Fraktionen zu entsorgen, Redundanten auszusondern und bisweilen auszumisten. Platzmangel und Unordnung bleiben eine Bedrohung, abgesehen von weiteren banalen, für den dauerhaften Nutzen einer Sammlung aber zentralen Problemen: Möglicher Schädlingsbefall im Lager, wachsende Kosten für Stauraum und Kühlung sowie der für die Ordnungsarbeit nötige Zeitaufwand. Hinzu kommt die ungeklärte Frage, wie man Substanzen aussortieren kann, ohne die gesamte Sammlung umzuräumen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Nicht umsonst beschreibt Heumann das Ideal einer vollständigen, perfekt geordneten Sammlung als Utopie: „Utopien sind jedoch Orte, die unwirklich bleiben. [...] Weder Vollständigkeit noch restlose Ordnung werden je erreicht. [...] Es mangelt immer an Dingen, an Raum und an Übersichtlichkeit“ (2013: 20). Der Kunsthistoriker Matthias Bruhn untermauert diese apodiktisch anmutende Aussage in einem Beitrag zu Speicherungs- und Entsorgungsverfahren im Umgang mit fotografischen Sammlungen. Bruhn zeigt, in welchem Maße das Sammeln unter dem Druck der Vollständigkeit sich als Prozess notwendigerweise verselbstständigt und zu Unordnung führt: „Wenn Archive darauf angelegt sind, Altes nicht durch Neues auszutauschen, müssen ihre Speicher unweigerlich überlaufen; dies gehört zur Ökonomie von Sammlungen“ (2016: 250). Von Sammelleidenschaft zu sprechen, greift zu kurz; wachsende Entropie und Überfüllung sind systemische Probleme, die sich allein durch mehr Ressourcen oder Stauraum nicht lösen lassen. Sie sind in der Logik des Sammelns angelegt, die letztlich auf Restlosigkeit hinausläuft – so, wie jegliches „Raster einer Tabelle [...] auf die Vollständigkeit des zu Erfassenden ausgerichtet“ ist: Zeilen und Spalten antizipieren Leerstellen, die zu füllen sind (Krajewski 2007: 45).[101] Insofern dürften die vagen Hoffnungen meines Gesprächspartners, dass ein automatisiertes Sammlungsmanagementsystem – sofern die Umstellung bezahlbar wäre – jegliche Unordnung beseitigen könnte, nicht nur aus finanziellen Gründen ein frommer Wunsch bleiben:

> I: Das wäre dann letztlich doch mal ein Grund, da […] einen Informatiker [zu beauftragen], um das eben / aber das zu automatisieren, setzt sehr viel voraus, denke ich!
> X1: Ja, ja! Das ist schwierig /
> I: Da müsste man viel Geld reinstecken.
> X1: Gut, wenn man auf jeder Flasche einen Barcode hätte, wäre das alles nicht so schlimm. Dann könntest du halt machen: „pieps“, der

101 Zur Frage der Restlosigkeit als Dispositiv siehe Markus Krajewskis wissenschafts- und medienhistorische Abhandlung *Restlosigkeit. Weltprojekte um 1900* (2006). Aus dem Blickwinkel ihrer – anvisierten, obgleich nie erreichten – Restlosigkeit, ist nicht maßgeblich, ob Sammlungen „als Erwerbsquelle konzipiert“ sind: „[A]uf der Ebene der Sortierungsprobleme oder Suchstrategien“ legen wissenschaftliche Archive „Parallelen zu gewerblichen Anbietern an den Tag“, wenn auf mehr oder minder industrielle Verfahren zurückgegriffen wird, um von der Material- oder Datenmenge nicht überfordert zu werden (Bruhn 2016: 250).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

steht jetzt in dieser Kiste, „pieps“, und dann ist es okay! (lacht) Aber bis man da ist, dauert es natürlich (X1 2.2.2012, P37).

Technische Hilfsmittel könnten das Umsortieren von Proben gewiss erleichtern und mancherlei aktuelle Probleme lösen; dafür riefen sie vermutlich andere hervor. Sie wären nicht in der Lage, ein grundlegendes Dilemma aus der Welt zu schaffen: Sammlungsbestände und Datensätze zu klassifizieren und Ordnung aufrechtzuerhalten, kostet Zeit und Mühe; gleichwohl ist diese Aufgabe niemals abgeschlossen. Sollte es eines Tages gelingen, die komplette Substanzbibliothek neu zu sortieren, wären, bis dies erledigt ist, mit Sicherheit einige Verbindungen degradiert, andere ausverkauft, zahlreiche neue hinzugekommen, darunter auch unsaubere Proben, die einer Nachtrennung bedürfen, und andere in Hunderte von Derivaten aufgefächert. Vollständig, übersichtlich und gänzlich widerspruchsfrei geordnete Datenbanken und Sammlungen bleiben ein Wunschtraum. Wirklichkeit werden könnten derartige „panoptical dreams“ allenfalls in einer perfekten Welt, wie sie Geoffrey Bowker – als Kontrastfolie zu den alltäglichen Mühen der Arbeit mit und an Datenbanken – in einem wissenschaftssoziologischen Beitrag zur Erfassung der Biodiversität und den performativen Effekten von Informationsinfrastrukturen entwirft (2000: 645f.).

Das Unternehmen verfolgt bescheidenere Ziele; Perfektion gehört nicht dazu. Vielmehr geht es um praktische Fragen: Ein gewisses Maß an Ordnung ist unverzichtbar, um rasch und zuverlässig zu finden, was man sucht. Doch selbst dieses Mindestmaß an Ordnung bedingt einen erheblichen Arbeitsaufwand und ist permanent gefährdet. Schließlich basiert der Ansatz darauf, routinemäßig und in Serie mehr und mehr zu akkumulieren. Wachsende Mengen an Materialien und Daten lassen nicht nur die Kosten für Kühlung, Lagerung und Speicherung steigen; ebenso machen sie die Redundantenerkennung und das Ausmisten in der Bibliothek zu einer immer dringenderen wie auch schwierigeren Aufgabe. Redundanz und Unordnung überhandnehmen zu lassen, wäre genauso hinderlich, wie neue Substanzen als vermeintliche Redundanten auszusondern oder voreilig Rohmaterialien oder Proben wegzuwerfen, die später doch benötigt werden. Die Zielsetzungen widerstreben einander: Sammlungen wuchern zu lassen, gefährdet ihre Ordnung und Diversität; allzu große Anstrengungen, die Einzigartigkeit jedes Naturstoffs sicherzustellen, bremsen den Durchsatz aus. Wie so oft gilt es abzuwägen. Denn der Reiz großer Zahlen hintertreibt die Bemühungen um Ordnung und lässt diese zu einer Sisyphosarbeit werden. Zugleich bildet eine umfangreiche Reserve an Biomaterialien und Substanzen die Grundlage des Geschäftsmodells. Aber

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

was sollte man sammeln, suchen und aufbewahren, wenn man nicht schlechthin alles beschaffen, analysieren und lagern kann? Und welche Möglichkeitsspielräume eröffnet oder verschließt dies jeweils?

3.5 Gezielte Suche nach Neuem oder bloßer Zufall?

Der letzte Schritt des Trennungsprozesses, den ‚meine Pflanzen‘ durchliefen, war die Strukturaufklärung durch NMR-Spektrometrie. Der zuständige Mitarbeiter überprüfte gerade, ob der aus Topinambur isolierte Naturstoff, dessen Struktur er während der vorherigen 40 Minuten geklärt hatte, in Datenbanken verzeichnet war, als sich sein grüblerischer Gesichtsausdruck plötzlich aufhellte. Er zeigte auf einige Molekülstrukturen auf dem Bildschirm und rief: „Die [Verbindung] hat das gleiche Grundgerüst [wie andere], aber das ist nagelneu! Die Welt kennt nur die mit dem OH hier, und das hat die nicht“ (X12, 10.1.2012, P246). Die Substanz, die er bearbeitet hatte, war anderen, bereits bekannten ähnlich, aber nicht identisch; mit anderen Worten: Sie war neu. In freudiger Erregung erzählte er wenig später einem Kollegen fast wortgleich von seiner Entdeckung: „Sowas kennt die Natur [noch] gar nicht, ohne die OH-Gruppe da“ (ebd.)! Seine nicht überschwängliche, doch klar ersichtliche Freude überraschte mich, denn im Grunde hatte es ihm wenig Mühe bereitet, die Substanz als neu zu identifizieren. Deutlich schwieriger war es zuvor gewesen, ihre Struktur zu klären; ihre Neuheit zu überprüfen, war vergleichsweise einfach:

> X12: Also ich prüfe nach, ob diese Substanz einerseits für uns bekannt ist. Wenn sie für uns neu ist, also wenn sie nicht in unserer Datenbank ist, prüfe ich diese kommerzielle Datenbank, dieses *Chapman & Hall*, ob sie da drin ist, das heißt, ob sie jemals publiziert wurde. Und wenn sie dort auch neu ist, dann ist sie nagelneu, gehen wir davon aus! Wir prüfen dann, es gibt noch weitere Datenbanken […] /
> I: Also für eure Zwecke genügt es, wenn die in diesen Datenbanken nicht zu finden ist?
> X12: Richtig, genau (X12, 16.1.2012, P19).

Was weder in eigenen noch in öffentlichen Datenbanken verzeichnet ist, gilt als neu. Ist von neuen Naturstoffen die Rede, geht es meist nicht um spektakuläre Durchbrüche; Neuheit resultiert vielmehr aus einem routinemäßigen Abgleich, sie ist Sache des Alltags. Dies legt schon der Anteil neuer Verbindungen nahe, auf den der Mitarbeiter hinwies: „Bei mir ist der Neuheitsgrad sehr hoch, also ich habe 40–50 % neu“ (ebd.). Von den etwa

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2500 Strukturen, die er jährlich kläre, seien über 1000 neu, im Durchschnitt also mehrere pro Arbeitstag (vgl. X12, 10.1.2012, P248).[102] Vom Ende des Prozesses aus betrachtet ist es kein Problem zu ermitteln, ob eine Substanz neu ist. Folgerichtig entspricht Neuheit im Katalog schlichtweg einer Tabellenspalte: Unter *Novelty* ist dort ein Y oder ein N eingetragen.

Welche Biomaterialien Substanzen enthalten, die sich später als neu herausstellen, ist jedoch nicht vorhersehbar. Die Frage, wie und wo man neue Verbindungen finden kann, lässt sich *im Voraus* nicht ohne Weiteres beantworten. Kann man überhaupt *gezielt* nach Neuem, also *per definitionem* Unbekanntem, suchen? Selbst routinemäßige und automatisierte Suchverfahren bleiben auf Zufallsmomente angewiesen; manche Wendungen erweisen sich erst im Laufe der Zeit als glückliche. Im engeren Sinne wird die Entstehung von Neuem nur im Nachhinein verständlich. Zu diesem Schluss kommt der Sozialwissenschaftler Michael Hutter in gänzlich anderem Zusammenhang; aus einem Forschungsprojekt zu „kulturelle[n] Quellen von Neuheit" zieht er folgende Lehre: „Neuheit ist eine Eigenschaft, die erst im Rückblick erkennbar wird. Ihr Auftreten ist prinzipiell nicht vorhersehbar" (2014: 6). Hutters Anliegen ist es, typische Faktoren sozialer Prozesse in der Kreativwirtschaft und bei der Produktentwicklung zu untersuchen; also zu erkunden, welcherlei Konstellationen „dem Entstehen von Neuem förderlich sind" (ebd.). Das Unternehmen steht in einem anderen Bereich vor ähnlichen Herausforderungen: Neuheit ist auch hier, in Hutters Worten, „prinzipiell nicht vorhersehbar"; doch versucht es, Verfahren zu entwickeln, welche ihr Auftreten gleichsam in Serie provozieren.

In einem Aufsatz, der sich pointiert damit beschäftigt, wie Neues zustande kommt und welche „Paradoxien der Innovation" dabei zum Tragen kommen, entwickelt der Betriebswirt Günther Ortmann aufschlussreiche Überlegungen hierzu (2013: 172). Ausgehend von der Annahme, dass Neues in der Forschung niemals direkt, sondern nur indirekt, über behelfsmäßige Umwege, angesteuert werden kann, wirft er die Frage auf, inwiefern „es so etwas wie eine ‚gezielte Suche' geben kann" (ebd.: 178). „Suchrahmen", die auf ungefährer Information darüber basieren, „wie und wo zu

102 Diese Angaben beziehen sich nur auf diejenigen Feintrennungen, die als rein beurteilt werden. Ist eine Probe unrein, stellt sich die Frage nach der Neuheit nicht; zudem erweisen sich regelmäßig einige Verbindungen als Redundanten. Die NMR-Spektrometrie zeigt also, dass nicht alle Feintrennungen rein und nicht alle Reinsubstanzen neu sind. Insgesamt analysiert der Mitarbeiter mehr als 2500 Spektren pro Jahr.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

suchen sei“ (ebd.), bildeten die Grundlage mehr oder weniger gezielter Suche nach Unbekanntem, wie er am Beispiel des Wirkstoff-*Screening* erläutert. Die „Rede von ‚Target-Molekülen‘“ sei, so Ortmann, „beredter Ausdruck der Gezieltheit solcher Suche – und Indiz eines hinreichenden Informationsstandes zur Orientierung der Suche“ (ebd.). „Forscherglück“ bleibe freilich auch in diesem Fall nötig; das erkenne „man deutlich genug daran, dass es der Pharma-Industrie seit Jahrzehnten kaum noch gelingt, echte Innovationen hervorzubringen“ (ebd.).

Im Fall des Unternehmens verbinden sich solche rigide ausgerichteten Suchverfahren mit Heuristiken, also Faustregeln, die nicht absolut genau sind, doch im Alltag brauchbare Ansatzpunkte und Orientierung für Entscheidungen liefern; z. B. dann, wenn rasch ausgewählt wird, welche Fraktionen oder Feintrennungen weiterbearbeitet werden (vgl. ebd.: 179f.). „Sucherfahrung“ und eine „glückliche Hand“ bleiben dennoch unverzichtbar, um mithilfe nur partiell formalisierbarer Heuristiken hinreichend zuverlässig geeignete Zufallstreffer ausmachen zu können (ebd.: 180). Suchprozesse, die durch eine Haltung geprägt sind, welche Ortmann mit einem von Roland Barthes entlehnten Begriff als „Kontingenzhunger“ bezeichnet, lassen sich bei der Naturstoffisolierung nicht vollständig automatisieren oder in eindeutige Richtlinien überführen (ebd.). Der Prozess bleibt auf Zufallsfunde angewiesen, die sich nicht erzwingen lassen. Ortmanns Folgerung ist auf mein Fallbeispiel übertragbar:

> Solche Umwege und Räume können vorgesehen, sie können absichtlich eingerichtet werden, aber am Ende muss das Neue uns zufallen. Wir müssen fündig werden, und das können wir nicht durch noch so heftiges Beabsichtigen sicherstellen (ebd.: 177).

Kontingenzhunger kennzeichnet die Wirkstoffentdeckung nicht allein in numerischer Hinsicht; mehr neue Verbindungen sind angesichts der unermesslichen Größe des chemischen Raumes nicht *per se* zielführend, wie das Scheitern der kombinatorischen Chemie nahelegt. Was gefragt ist, sind *bestimmte* Spielarten von Neuheit, z. B. Substanzen, die aus neuen Grundstrukturen aufgebaut sind oder neue Bioaktivitäten zeigen. Dieser Bedarf eröffnet dem Unternehmen eine Nische, in der es einen gezielten Umgang mit Zufallsfunden anstrebt. Doch wie lässt sich eingrenzen, was man wie sucht und worauf man dabei fokussiert? Und welcherlei Verfahren sind geeignet, um – mit Ortmann – geeignete „Umwege und Räume“ einzurichten, in denen „das Neue uns zufallen“ kann, im Idealfall regelmäßig und verlässlich? Diesen Fragen möchte ich zunächst am Beispiel der Spannung zwischen Zufallsmomenten und gezielter Suche bei der Auswahl von

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Pflanzen nachgehen, einschließlich eines Exkurses zur Rolle, die ethnomedizinisches Wissen dabei spielt. Vor diesem Hintergrund beschreibe ich die Naturstoffisolierung anschließend als spezifische experimentelle Anordnung.

3.5.1 Wie werden Pflanzen ausgewählt? Zur Mobilisierung und Zähmung von Zufallsmomenten

Die Auswahl von Pflanzen veranschaulicht, wie sich das Vertrauen auf glückliche Zufälle und die gezielte Suche nach Neuem überlagern. Denn obwohl, so die Prämisse, „noch überall" neue Naturstoffe zu finden sind (siehe Abschnitt 3.4), werden nicht *irgendwelche* Spezies bestellt. Stattdessen wird überlegt, welche Pflanzen geeignet sein könnten, um z. B. kaum in der Bibliothek vertretene oder besonders beliebte Substanzklassen zu gewinnen. Das Ziel ist, das Zufallsergebnis, welche Verbindungen isoliert werden können, in grob absehbare Richtungen zu lenken.

Den Ausgangspunkt bilden oft Kenntnisse und Erfahrungswerte zu typischerweise in bestimmten Gruppen von Pflanzen enthaltenen Naturstoffen. Die Auswahl basiert in diesem Fall auf chemotaxonomischem Wissen. Im Rahmen unserer Tour sammelten wir mit Topinambur und kanadischer Goldrute z. B. Pflanzen aus der Familie der Korbblütler (*Asteraceae*), die für ihren Gehalt an vielfältigen Substanzen bekannt ist und zahlreiche Spezies umfasst, die zur Ernährung oder als Heilmittel genutzt werden. Der Mitarbeiter, der mich begleitet hatte, fasste dies so zusammen:

> X1: Da kuckt man [...] von der Chemotaxonomie als Hintergrund, so, wie wir hier auch die Pflanzen ausgesucht haben, nicht? Wir sind da durch [den Wald] gelaufen und ich habe dann gesagt: „Diese fünf Pflanzen will ich haben", und nicht die 100 anderen, die drum rum standen. Da hatte ich natürlich schon ein gewisses Hintergrundwissen, welche Pflanzenfamilien besonders interessant sind (X1, 2.2.2012, P37).

Eine Auswahl nach chemotaxonomischen Kriterien setzt voraus, dass Korrelationen zwischen taxonomischen Familien und produzierten Sekundärstoffen bestehen, dass also verwandte Pflanzen tendenziell ähnliche Verbindungen herstellen. Aus chemotaxonomischen Daten ergeben sich Muster der typischen Verteilung von Substanzklassen, die bei der Suche nach Spezies, in denen bestimmte Naturstoffe zu finden sein könnten, helfen. Enthalten z. B. viele Pflanzen aus den Familien *Rubiaceae*, *Solanaceae*, *Legu-*

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

minosae, *Raunuculaceae*, *Berberidaceae* und *Papaveraceae* Alkaloide – eine Gruppe bitter schmeckender, oft giftiger Substanzen, zu der viele bekannte Arzneistoffe gehören –, wird unterstellt, dass dies für andere Spezies aus denselben Familien ebenso gelten könnte (vgl. Wang 2008: 398). Ähnlichkeiten auf der Ebene von Substanzklassen und taxonomischen Familien liefern keine treffsicheren Hinweise; auf der Suche nach konkreten Naturstoffen sind positive Überraschungen wie auch Enttäuschungen an der Tagesordnung. Doch sind chemotaxonomische Kenntnisse belastbar genug, um auf die antizipierte Nachfrage seitens der Kunden reagieren zu können. Um welche Substanzklassen sich das Unternehmen verstärkt bemüht, hängt mit Trends und Moden in der Industrie zusammen und schlägt sich zum Teil in den ausgesuchten Pflanzen nieder. Welcherlei Substanzen gefragt sind, variiere je nach Sektor, so mein Gesprächspartner: „[M]anche Substanzklassen [...] interessieren Pharmaforschung grundsätzlich nicht, [...] sind aber für andere, [z. B.] *Nutrition* oder Kosmetik, wieder interessanter“ (X1, 2.2.2012, P37). Für Projekte stehen je nach ihrer Ausrichtung ebenso bestimmte Arten von Verbindungen im Vordergrund:

> X1: [A]lso wir haben jetzt zum Beispiel zwei Projekte, die sich mit Saponinen beschäftigen. Das sind Substanzen, die viele, viele Zucker normalerweise dran haben, und die sind eben in bestimmten Pflanzenfamilien eher vertreten als in anderen, und da besorgen wir uns halt gezielt Pflanzen aus diesen Familien, um gezielt an diese Substanzklasse ranzukommen (ebd.).

Aus den infrage kommenden Familien werden – sofern es keine ausdrückliche Präferenz eines Auftraggebers für spezifische Spezies gibt – üblicherweise solche Pflanzen beschafft, die in der firmeneigenen Sammlung nicht vorrätig sind. Dies soll die Chancen erhöhen, möglichst viele neue Verbindungen zu gewinnen. Denn Ähnlichkeiten in den chemischen Profilen taxonomischer Gruppen sind bei der Auswahl von Pflanzen ein willkommenes Hilfsmittel, drohen jedoch stets überhandzunehmen. Zufallsbedingte Schwankungen im Substanzgehalt, die bei Naturstoffen unvermeidbar sind, können angesichts dessen vor übermäßiger Redundanz bewahren, aber auch die gezielte Suche erschweren.

Neben Pflanzen, die mein Begleiter aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur Familie der Korbblütler ausgewählt hatte, sammelten wir Früchte, Blätter und Zweige des Pfaffenhütchens – eine einheimische, an Waldrändern keineswegs seltene Pflanze, welche das Unternehmen aus Gründen, die meinem Gesprächspartner unklar waren, noch nie untersucht hatte. Da alle Bestandteile des Pfaffenhütchens giftig sind, liegt schließlich – unabhängig

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

von jeder chemotaxonomischen Einordnung – nahe, dass darin potenziell interessante Inhaltsstoffe zu finden sind. Das maßgebliche Kriterium waren in diesem Fall also bekannte Eigenschaften einer Spezies. Ähnlich verhält es sich bei „Pflanzen, die mehr so nach dem Anwendungsgebiet ausgesucht werden" (ebd.). Sind der Literatur Informationen zur überlieferten Nutzung einer Spezies als Nahrungsmittel zu entnehmen, werden sie als Indiz gedeutet, dass z. B. bitter, salzig oder süß schmeckende Substanzen enthalten sein könnten. Mitunter sei auch von Pflanzen, die „nicht so richtig als 100-prozentig essbar beschrieben" sind, bekannt, „dass sie süß schmecken"; süßer Geschmack wiederum steht aus Sicht eines Naturstoffanbieters für „möglicherweise interessante süße Verbindungen, die wir isolieren wollen" (ebd.). Manchmal gibt schon der Name einer Spezies Hinweise auf womöglich brauchbare Naturstoffe mit bestimmten Eigenschaften und dient als Ansatzpunkt für eine auf Schlagwörter gestützte Literaturrecherche, wie eine seit Jahren für die Pflanzenbeschaffung verantwortliche Kollegin ergänzte:

> X9: Ich gehe systematisch in die Literatur rein, da, wo „süß" oder „dulce" aus dem Lateinischen [steht], und da suche ich, was es alles gibt als Pflanzen oder als Substanzen, und das eine bringt [dann] das andere. Das heißt, es gibt ein Wort in der Literatur, was ich dann herausnehme, und dann recherchiere ich einfach (X9, 2.2.2012, P37).

Eine weitere Möglichkeit, die Auswahl infrage kommender Spezies einzuengen, klingt in dem Zitat indirekt an: Der Rückgriff auf ethnobiologische Kenntnisse. Diese bilden einen Spezialfall unter den erwähnten bekannten Anwendungsgebieten – häufig unter dem Stichwort ‚traditionelles Wissen' verhandelt und auf Heilpflanzen verengt. Auf meine Frage, ob sich das Unternehmen ethnobotanisches Wissen zunutze mache, erhielt ich unklare Antworten. Die für die Beschaffung verantwortliche Mitarbeiterin sagte „ab und zu schon", während ihr Kollege ein zweifelndes „hm, naja" einwarf (X1 & X9, 2.2.2012, P37). Diese mehrdeutigen Aussagen hängen auch damit zusammen, dass nicht auf der Hand liegt, was es überhaupt heißt, traditionelles Wissen ‚zu nutzen' oder ‚darauf zurückzugreifen'.[103] Wie gezielt und systematisch müssen dafür Kenntnisse oder Praktiken lokaler Bevölkerungsgruppen untersucht werden? Genügt es, einige in einer spezifischen Region zu Heilungszwecken verwendete Spezies aus einer Tabelle in einem Artikel im *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* herauszusu-

103 An anderer Stelle diskutiere ich dies anhand eines Fallbeispiels ausführlicher (vgl. Angerer 2011: 360f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

chen (siehe z. B. Armijos u. a. 2014: 6)? Oder ist es erforderlich, vor Ort Feldforschung zu betreiben und direkt mit Schamanen zu sprechen? Darüber hinaus fällt es schwer, die betroffenen Wissensbestände trennscharf von anderen Formen des Wissens abzugrenzen. Die Metaphern, die in der Literatur gebraucht werden, um damit einhergehende Ambivalenzen zu unterstreichen, sind vielsagend. Drahos diskutiert Termini wie traditionelles, indigenes oder lokales Wissen sowie die konzeptuellen Abgründe, welche diese unweigerlich aufreißen, unter der Überschrift „[t]he quicksands of definition“ (2014: 23); der Rechtswissenschaftler Chidi Oguamanam unterstreicht die Machtasymmetrien, welche bei der Rede von lokalem Wissen mitschwingen, mit einem martialischen Bild: „Any serious discourse of local knowledge […] is akin to walking a battlefield littered with academic landmines“ (2008: 35).[104]

Welcher Begriff auch verwendet wird: Das Unternehmen wertet ethnomedizinische Traditionen nicht systematisch aus. Doch kann Information zum lokalen Gebrauch mancher Spezies sozusagen durch die Hintertür als Filterungs- oder Suchkriterium berücksichtigt werden. Dies ist z. B. der

104 Als Gegenbegriff zu traditionellem Wissen wird oft ‚wissenschaftliches‘ Wissen beschworen, das damit implizit zu einem universellen, weder situativ noch lokal verankerten Bezugspunkt erhoben wird, im Vergleich zu dem andere Wissensformen als Abweichungen erscheinen. Dass verschiedene Ausprägungen epistemischer Praktiken sich nicht in solche kontrastierenden Typologien pressen lassen, eine saubere Trennung zwischen traditionellem und wissenschaftlichem Wissen mithin unhaltbar ist und *beide Seiten* dieser vermeintlichen Dichotomie übermäßig homogenisiert, bedarf jedoch kaum der Erklärung. Einem programmatischen Artikel des Politikwissenschaftlers Arun Agrawal ist wenig hinzuzufügen – unter dem Titel „Dismantling the Divide Between Indigenous and Scientific Knowledge“ folgert er: „A classification of knowledge into indigenous and western is bound to fail not just because of the heterogeneity among the elements – the knowledges filling the boxes marked indigenous or western. It also founders at another, possibly more fundamental level. […] Certainly, what is today known and classified as indigenous knowledge has been in intimate interaction with western knowledge since at least the fifteenth century [...]. In the face of evidence that suggests contact, variation, transformation, exchange, communication, and learning over the last several centuries, it is difficult to adhere to a view of indigenous and western forms of knowledge being untouched by each other“ (1995: 421f.). An historiografischen Fallstudien, die historische Ausbeutungserfahrungen, Kontaktzonen, Wechselwirkungen und Asymmetrien zwischen Wissenspraktiken lokaler Bevölkerungsgruppen und westlicher ForscherInnen sowie die entsprechenden Netzwerke der Zirkulation von Informationen und Materialien nachzeichnen, besteht kein Mangel (siehe z. B. Achim 2011; Bleichmar 2005; Hokkanen 2012; Osseo-Asare 2008; Walker 2013).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Fall, wenn die Fachliteratur nach Pflanzen durchstöbert wird, von denen überliefert ist, dass sie süß schmecken. Traditionelles Wissen kann hierbei indirekt, vermittelt über Datenbanken oder Veröffentlichungen, in Entscheidungen einfließen, wie mein Gesprächspartner einräumte:

> X1: Also, selber Interviews und Feldforschung haben wir da nicht gemacht und haben wir auch nicht vor zu machen. Äh, für Pharma nutzen wir das eigentlich nie, oder haben das eigentlich nie genutzt. Bei [dem Kriterium] „süß", das ist natürlich ein Beispiel, irgendwie nutzt man da natürlich traditionelles Wissen (X1, 2.2.2012, P37).

Die für die Beschaffung zuständige Mitarbeiterin erinnerte ihren Kollegen indes an ähnliche Recherchen für manche Projekte im Pharmabereich:

> X9: Ja, doch, haben wir das / als wir für Diabetes was gemacht haben, haben wir doch /
> X1: Stimmt, da haben wir auch ein bisschen, okay, da haben wir Literatur ausgewertet! Ja, ist richtig, stimmt, bei Diabetes, ja (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

In anderer Hinsicht waren die beiden einer Meinung: Wie viel Gewicht man ethnobiologischen Kenntnissen auch zugestehen mag, erkundet werden sie nur in dem Maße, wie sie über Webseiten, Datenbanken und wissenschaftliche Publikationen zugänglich sind. Ebenso einig waren sich die beiden, dass kein Mangel an diesbezüglicher Information besteht; ein Aspekt, welcher in der pharmakologischen Literatur ebenso betont wird. Mitunter wird z. B. empfohlen, alte Nachschlagewerke zu Heilpflanzen – ob aus der ayurverdischen Überlieferung oder europäische Kräuterbücher – zu durchsuchen, die in großer Zahl online verfügbar seien (vgl. Leonti und Casu 2013: 6). Üblicher dürfte es sein, ethnobiologische Publikationen als Informationsquellen zu nutzen, also auf heute in bestimmten Gruppen oder Regionen gebräuchliche Spezies und deren Einsatzgebiete zu fokussieren. Traditionelles Wissen lässt sich so abschöpfen, ohne das Labor bzw. Büro zu verlassen; nicht umsonst ist bisweilen die Rede von „digital bioprospecting" (Reddy 2006: 172). Dutfield fragt mit gutem Grund: „Why talk to the shaman if you can read the scientific article about his or her drug in, say, the *Joumal of Ethnobiology*" (2014: 655)? Eine Umfrage unter Pharma- und Phytopharmaziefirmen bestätigte nicht nur, dass veröffentlichte Quellen ohne mühselige Verhandlungen Zugang zu umfangreichen Beständen an traditionellem Wissen gewähren; darüber hinaus belegte sie, dass einige Hersteller diese Recherchemöglichkeit tatsächlich nutzen (vgl. ten Kate und Laird 2004: 143f.). Wie gezielt solche Daten ausgewertet

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

werden, ist schwer zu beurteilen; um auf Hinweise zu lokalen Nutzungsformen einer Pflanze zu stoßen, muss man nicht ausdrücklich danach gesucht haben: „Ethnobotanical information is often attached to samples as an ‚add-on‘ even if collections are primarily chemotaxonomic or ecology driven“ (ebd.). Der Übergang zwischen einer auf traditionellem Wissen basierenden Auswahl und einer auf andere Kriterien gestützten Suche kann fließend sein. Dies liegt auch daran, dass ethnobiologische Detailinformationen sich über Fallstudien in spezialisierten Zeitschriften hinaus – nach und nach stärker gefiltert – in der Fachliteratur verbreiten können; sie sickern sozusagen vom *Journal of Ethnobiology* in das *Journal of Natural Products* durch und erscheinen dort z. B. in Überblicksdarstellungen zu Pflanzenfamilien, Substanzklassen oder Anwendungsgebieten.[105] Anbietern liefern solche Artikel in Zeitschriften, die in der Branche ohnehin überflogen werden, Hinweise auf potenziell nützliche Spezies. Zur weiteren Recherche bieten sich neben der Fachliteratur Datenbanken wie NAPRALERT an, die unter den Details zu publizierten Naturstoffen auch den etwaigen ethnomedizinischen Gebrauch von Pflanzen verzeichnen.[106]

Kenntnisse zur lokalen Nutzung von Heilpflanzen weisen freilich nicht zwangsläufig einen Weg zu Arzneien für biomedizinisch anerkannte Indikationen. Bei manchen Indikationen, so warf mein Gesprächspartner ein, sei es angesichts der anvisierten Wirkungsweisen oder Einsatzgebiete plausibel, eine Korrelation mit traditionellen Heilpraktiken zu unterstellen, bei anderen weniger:

---

105 Als Beispiel mag ein Artikel im *Journal of Natural Products* dienen: Die AutorInnen berichten in einem Beitrag zur Relevanz pflanzlicher Inhaltsstoffe für die Wirkstoffentdeckung auch von einem Projekt, in dem sie *sweet taste modifiers* erforschten. Zu diesem Zweck untersuchten sie u. a., welche Spezies auf – nicht näher verorteten – Märkten für Heilpflanzen gehandelt wurden, um diese anschließend selbst zu sammeln (vgl. Kinghorn u. a. 2011: 1542f.). Eine gewisse Verbindung zu den dokumentierten lokalen Nutzungsweisen bleibt in ihrer Veröffentlichung gewahrt; die AutorInnen stellen schließlich ihr eigenes Projekt vor. In den Originalarbeiten, die in der Bibliografie genannt werden, sind vermutlich genauere Angaben zu Ländern, Orten oder Bevölkerungsgruppen zu finden. In nachgelagerten Studien, die auf publizierten Ergebnissen anderer ForscherInnen basieren, dürften derart lose Bezüge auf ethnobiologisches Wissen und dessen Urheber oder Träger hingegen getilgt sein.

106 Siehe https://www.napralert.org/ (21.1.2018). Die NAPRALERT-Datenbank lässt sich neben ethnomedizinischen Schlagwörtern auch nach Spezies sowie diversen chemischen und pharmakologischen Kriterien durchsuchen (vgl. Graham und Farnsworth 2010).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> X1: Es bieten sich da auch nicht sehr viele Indikationen an. Also, Diabetes passt wunderbar, und antientzündlich passt vielleicht auch noch, aber dann wird's schon schwierig […] /
> I: Ja, für Krebs oder so ist es natürlich kaum machbar!
> X1: Ja, Krebs, da […] nimmt man dann so Krücken: Was gegen Warzen funktioniert /
> I: Ach so, was irgendwie zelltoxisch ist oder so?
> X1: [...] [J]a, aber das hat sich nicht wirklich so, glaube ich, durchgesetzt, dass es richtig funktioniert (X1, 2.2.2012, P37).

Inwiefern Kategorien aufeinander übertragbar sind, ist eine Schlüsselfrage für Auswahlstrategien, die auf Korrelationen zwischen heterogenen Klassifikationssystemen beruhen. Entsprechen deren Raster einander in zu geringem Maße, büßen Daten zu lokalen Heilpraktiken ihren Nutzen für die Suche nach Substanzen für *spezifische* biomedizinisch definierte Anwendungsgebiete ein; sie werden degradiert zu allgemeinen Indizien für Biomaterialien, die womöglich interessante Verbindungen enthalten. Folgerichtig deuten einige Firmen traditionelles Wissen als „general indicator of nonspecific bioactivity suitable for a panel of broad screens" (ten Kate und Laird 2004: 143). In diesem Fall beschränkt sich der Wert ethnobotanischer Information für die Naturstoffchemie auf die Hinweisfunktion, die mit der bloßen Tatsache einer traditionellen Verwendung – wofür auch immer – assoziiert wird.[107]

Wird lokalen Heilpraktiken eine Rolle zugestanden, welche über diejenige als unspezifische Indikatoren hinausgeht, stellt sich die Frage nach der Beziehung zwischen biomedizinischen und ethnomedizinischen Krankheitskategorien umso dringender.[108] So ist unumstritten, dass zwischen den überlieferten Anwendungsgebieten einiger Pflanzen und den

---

107 Hayden untersuchte in ihrer Feldforschung ein Projekt, in dem ethnomedizinisches Wissen mit genau dieser Zielsetzung dokumentiert wurde: „For one key participant in this project, ethnobotanical information is valuable not for its specificities but rather for its generalities: that is, as a general beacon of bioactivity, the nuances of which are left for later elucidation. For this Arizona-based natural products chemist, the ‚uses' attributed to plants are of interest not primarily for their specific content but rather for the sheer fact of their existence. […] In this view (common to much natural products drug discovery as well as economic botany), the ‚uses' box on the data sheet might just as well be prompting Latin American researchers to answer ‚yes' or ‚no', rather than ‚gastro-intestinal' or ‚upper respiratory'" (2005: 192).

108 Jede Antwort auf diese Frage muss sich mit der Vielfalt ethnomedizinischer Systeme auseinandersetzen; dass Krankheitsbegriffe von einer Bevölkerungsgruppe

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Indikationen, für welche daraus gewonnene Arzneien eingesetzt werden, Korrelationen bestehen; wie aussagekräftig diese sind, ist aber nicht ohne Weiteres klar. Handelt es sich um Kausalzusammenhänge, trug ethnobotanisches Wissen also zur Entdeckung der Wirkstoffe bei? Oder wurden lediglich im Nachhinein gewisse Übereinstimmungen festgestellt? In einer häufig zitierten Studie bemühen sich die Pharmakologen Daniel Fabricant und Norman Farnsworth, die Relevanz von Heilpflanzen für die Pharmaforschung zu bewerten: Sie erfassen darin möglichst viele aus Pflanzen isolierte bzw. abgeleitete Wirkstoffe sowie die etwaigen ethnomedizinischen Verwendungsweisen der entsprechenden Spezies. Insgesamt zählt ihre Liste 122 Arzneien auf; bei 80 % davon stimmen biomedizinische Indikationen und traditionelle Einsatzgebiete überein oder ähneln einander (vgl. 2001: 72). Zudem sichteten die Autoren die Originalarbeiten, in denen die Isolierung der jeweiligen Verbindungen publiziert wurde, um zu überprüfen, ob Kausalbeziehungen vorlagen – „to determine whether the chemical efforts were stimulated by ethnomedical claims“ (ebd.: 71). In welchem Maße dies jeweils der Fall war, bleibt dennoch vage: Zum einen gewähren Veröffentlichungen nur einen partiellen, aufgrund ihrer retrospektiven Sichtweise oft um mancherlei Ambivalenzen bereinigten Einblick in die Motive, die einem Vorhaben anfangs zugrunde lagen; zum anderen fällt es grundsätzlich schwer zu beurteilen, inwiefern traditionelle Anwendungen neben vielen anderen Faktoren die Auswahl einer Pflanze oder die Ausrichtung eines Projekts beeinflussten. Nicht zufällig ist auch die Formulierung der Autoren wenig greifbar („stimulated by ethnomedical claims“). Ein Beispiel mag dies veranschaulichen: Die Entwicklung der Wirkstoffe Vinblastin und Vincristin – Alkaloide aus *Catharanthus roseus* – wird mitunter als klassisches Beispiel ethnobotanisch inspirierter Forschung bezeichnet (vgl. Gu u. a. 2014: 912); für Fabricant und Farnsworth zählen die Substanzen hingegen zu den Arzneien, für deren Entwicklung ethnomedizinische Information keine Rolle gespielt hat (vgl. 2001: 71). Welche dieser konträren Positionen zutrifft, ist hier zweitrangig; maßgeblich ist die Mehrdeutigkeit der Beziehungen zwischen dem lokalen Gebrauch einer Pflanze und der therapeutischen Indikation eines Wirkstoffs. Implizit wird dies auch in dem oben genannten Artikel deutlich: Die AutorInnen erwähnen, dass *Catharanthus roseus* traditionell bei Diabetes verwendet wird und

---

zur anderen divergieren, ist banal, erschwert jedoch den Vergleich therapeutischer Interventionen. Für einen Überblick zu biomedizinischen Klassifikationssystemen und deren Eignung für die kulturübergreifende Erfassung lokaler Heilpraktiken siehe z. B. Staub u. a (2015).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

einige der daraus gewonnenen Alkaloide bei Kinderleukämie und Hodgkin-Lymphomen wirksam sind (vgl. Gu u. a. 2014: 912). Weshalb sie nichtsdestotrotz einen Kausalzusammenhang unterstellen, erläutern sie nicht. Die traditionellen Anwendungsgebiete anderer Spezies, die sie in einer Tabelle aufzählen, sind ebenfalls weit gefasst. Dies kann dazu führen, dass auch dann relevante Beziehungen nahezuliegen scheinen, wenn Forschungsprojekte bestenfalls indirekt inspiriert wurden (vgl. ebd.: 905).

Viele Pflanzen dienen in ethnomedizinischen Systemen tatsächlich zur Behandlung einer großen Bandbreite an Erkrankungen; direkt auf einen potenziellen Nutzen für spezifische biomedizinische Indikationen zu schließen, ist daher fragwürdig. Zudem werden in lokalen Heilpraktiken meist ganze Pflanzen bzw. Pflanzenteile verwendet. Aus Sicht der Naturstoffchemie sind in diesem Fall Substanzgemische für etwaige Wirkungen verantwortlich; Matrixeffekte verschiedener Inhaltsstoffe lassen sich nicht ausschließen (vgl. Leonti und Casu 2013: 7). Den MitarbeiterInnen, mit denen ich mich unterhielt, war dies bewusst. Traditionelle Medizin, so unterstrich der Leiter der Forschungsabteilung, sei „nicht nur rein wirkstoffbasiert"; stattdessen würden Zubereitungen aus ganzen Pflanzen eingesetzt oder gar Mischungen mehrerer Spezies (X1, 2.2.2012, P37). Ferner handle es sich um komplexe Heilungssysteme, in denen nicht allein die angewandten Pflanzen ausschlaggebend seien: Darüber hinaus würden durch Rituale gezielt Placebo-Effekte induziert, die durchaus therapeutisch relevant sein könnten (vgl. ebd.).

Abgesehen davon, ob ethnomedizinische Praktiken brauchbare Hinweise liefern *können*, stellt sich Firmen die Frage, inwiefern sie derartige Hinweise überhaupt nutzen *dürfen*. Ein Exkurs zur Regulierung des Zugangs zu Biomaterialien ist hier unabdingbar. Das in Abschnitt 2.6 vorgestellte Nagoya-Protokoll enthält nämlich auch vage Regeln, welche den Zugang zu ‚mit genetischen Ressourcen assoziiertem traditionellen Wissen' betreffen.[109] Diese Richtlinien und ihre Umsetzung sorgen bei den Konferenzen der Mitgliedsstaaten der CBD regelmäßig für heftigen Streit; zugleich bil-

109 Artikel 7 des Nagoya-Protokolls trägt die Überschrift „Access to Traditional Knowledge Associated with Genetic Resources", ist aber weit entfernt von rechtlich einforderbaren Normen, welche die Mitgliedsstaaten zu konkreten Schritten verpflichten: „In accordance with domestic law, each Party shall take measures, as appropriate, with the aim of ensuring that traditional knowledge associated with genetic resources that is held by indigenous and local communities is accessed with the prior and informed consent or approval and involvement of these indigenous and local communities, and that mutually agreed terms have been established" (Secretariat of the Convention on Biological Di-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den sie den Hintergrund für Vorwürfe der Biopiraterie gegenüber Unternehmen, denen vorgehalten wird, die lokale Bevölkerung nicht in gebührendem Maße an Einkünften beteiligt oder nicht um Erlaubnis zum Gebrauch ihres Wissens gefragt zu haben (vgl. Dutfield 2014: 650f.; West 2012).[110] Freilich kann der Zugang zu Wissen nur auf diese Weise reguliert werden, wenn zwei Prämissen gelten: Dass sich Wissen klar umgrenzten Kollektiven zuordnen lässt, mit denen man verhandeln kann, und dass sich deren Wissensbestände voneinander unterscheiden. Beide Prämissen sind Korrelate eines statischen Modells kultureller Differenzen, welches impliziert, dass Kulturen sowie Gesellschaften an festen Orten verankert sind und sich kaum überlappen oder verändern (vgl. Gupta und Ferguson 1992). Zudem unterstellen sie, dass kulturelle Artefakte, Traditionen und Wissen als Eigentum zu betrachten sind; nur unter dieser Bedingung liegt nahe, der Aneignung durch Außenstehende mithilfe geistiger Eigentumsrechte oder ähnlicher rechtlicher Normen Grenzen zu setzen (vgl. Brown 1998). Die Position, dass traditionelles Wissen sich meist unter der Kontrolle eines einzigen abgrenzbaren Kollektivs befindet, ist Dutfield zufolge aber unhaltbar: Häufig seien ähnliche Kenntnisse unter weiten Teilen der Bevölkerung einer Region verbreitet, sofern sie nicht ohnehin über Veröffentlichungen zugänglich sind, was Verhandlungen gänzlich unnötig ma-

---

versity 2011b: 7). Artikel 12 empfiehlt Maßnahmen zur Umsetzung von Zugangs- und Konsultationsmechanismen, bleibt aber ebenso vage. Hinzu kommt, dass weder im Nagoya-Protokoll noch in der CBD definiert wird, was mit *traditional knowledge* gemeint ist. Unter *use of terms* wird der Begriff in keinem der Regelwerke genannt; Artikel 8 (j) der CBD bezieht sich lediglich tautologisch auf „knowledge, innovations and practices of indigenous and local communities embodying traditional lifestyles relevant for the conservation and sustainable use of biological diversity“ (Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2011a: 8). Zur Regulierung des Zugangs zu traditionellem Wissen, deren rechtlichen, politischen, ökonomischen und ontologischen Hintergründen sowie einigen damit verbundenen Asymmetrien siehe u. a. Sunder (2007), Timmermans (2003) und McGonigle (2016).

110 Vor einigen Jahren war z. B. die Phytopharmaziefirma Schwabe in NGO-Kampagnen mit derartigen Vorwürfen konfrontiert: Der von Schwabe produzierte Hustensirup Umckaloabo ist ein Extrakt aus Wurzeln einer in Südafrika und Lesotho endemischen Pelargonienart, die dort als traditionelles Heilmittel angewandt wird. Daher wurden Patente von Schwabe – u. a. auf das Extraktionsverfahren – angefochten und der Vorwurf der Biopiraterie erhoben. Die ethnomedizinische Verwendung von *Pelargonium sidoides* ist freilich seit dem frühen 20. Jahrhundert in der internationalen Fachliteratur dokumentiert; das diesbezügliche Wissen ist seit Langem teils in der *public domain* (vgl. Morris 2016; Wynberg u. a. 2015: 567).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

che (vgl. 2014: 655f.). Es gilt: „You cannot ‚undisclose' what has been revealed" (ebd.). Verhält es sich umgekehrt, entspreche dies zwar eher den Prämissen der CBD, verhindere aber, dass es überhaupt zu Verhandlungen komme: Innerhalb einer Gruppe konsequent geheim gehaltenes Wissen sei für potenzielle Interessenten *de facto* unzugänglich (vgl. ebd.). Wenn es zutrifft, dass die Vorgaben der CBD für die Regulierung der Nutzung genetischer Ressourcen ungeeignet sind, gilt dies in Bezug auf traditionelles Wissen erst recht. Dutfield bekräftigt dies ausdrücklich; im Untertitel eines Beitrags spricht er von „‚Traditional knowledge', biodiversity, and the flawed ABS paradigm" (2018). Das Beispiel der Chemotherapeutika Vinblastin und Vincristin ist auch hier aufschlussreich (vgl. Dutfield 2014: 660): Die Pflanze, aus der die Wirkstoffe isoliert wurden, *Catharanthus roseus*, kommt ursprünglich aus Madagaskar, wächst inzwischen aber weltweit in den Tropen; in der Karibik schon so lange, dass sie von der lokalen Bevölkerung für eine einheimische Spezies gehalten wird. Die ForscherInnen von Eli Lilly, die Vincristin entwickelten, waren auf die Pflanze aufmerksam geworden, nachdem sie Artikel über ihren traditionellen Gebrauch auf den Philippinen gelesen hatten; im Fall von Vinblastin bezogen WissenschaftlerInnen der *University of Western Ontario* Biomaterial mitsamt ethnobotanischer Information von einer ländlichen Bevölkerungsgruppe aus Jamaika. In beiden Fällen kam die Pflanze vor Ort bei Diabetes zur Anwendung. Wie hilfreich der Beitrag ethnomedizinischer Kenntnisse war, worin er genau bestand und wem er ggf. zuzuschreiben wäre, liegt nicht auf der Hand, zumal die lokalen Heilpraktiken zum Teil bereits aus der Literatur bekannt waren. Dutfield schließt daraus Folgendes:

> [G]enetic resources and traditional knowledge that are in general circulation may no longer have traceable origins or else have known origins that may go back a long time, possibly centuries. The sources of the genetic resources and the knowledge may be completely different (ebd.).

Die Grenzen der Verbreitung wie auch der Herkunft von ethnomedizinischem Wissen und Biomaterialien können mithin verwischen. In anderen Fällen mögen die Ränder weniger diffus sein als bei *Catharanthus roseus*; der Grad der Verbreitung ähnlicher Kenntnisse über ethnische Gruppen und teils über Staatsgrenzen hinweg wird dennoch als hoch eingeschätzt (vgl. ebd.: 658). Ethnobiologische Bioprospektionsprojekte stehen daher oft vor einem „representational dilemma", wie Hayden im Titel ihres Artikels über ein derartiges Kollaborationsvorhaben und die damit verbundenen politischen und epistemologischen Asymmetrien hervorhebt (vgl.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

2005). Es überrascht nicht, dass viele Versuche, das traditionelle Wissen indigener Gemeinschaften zu dokumentieren und als Ausgangspunkt pharmazeutischer Forschung zu nutzen, im Streit endeten (vgl. Greene 2004; Nigh 2002; Rosenthal 2006). Nicht selten drehten sich die Konflikte um Fragen legitimer Repräsentation: Wer kann im Namen aller bzw. ausreichend vieler – was auch immer das heißt – Träger identischer oder ähnlicher Wissensbestände verhandeln und Zugang zu diesen gewähren? Wie lässt sich sicherstellen, dass eine etwaige Zustimmung allgemein anerkannt wird, wenn die Praktiken, um die es geht, in mehreren Gruppen verbreitet sind? Ein Rückblick auf ein im großen Maßstab angelegtes Pilotprojekt trägt nicht zufällig den Titel „Combining High Risk Science With Ambitious Social And Economic Goals“ (Rosenthal u. a. 1999). Der Titel spiegelt vor allem die Sichtweise der Industrie wider: Unabsehbare Risiken, wie sie Verhandlungen mit lokalen Bevölkerungsgruppen mit sich bringen, schrecken Firmen ab, zumindest dann, wenn mehr gefragt ist als die Beteiligung an einem Pilotprojekt. Ethnobiologische Informationen über publizierte Quellen oder Datenbanken zu erkunden, ist demgegenüber in rechtlicher Hinsicht weitgehend risikofrei.[111]

Welche Schlüsse das Unternehmen angesichts dessen zieht, liegt nahe: Sind Pflanzen schwer verfügbar oder gehen sie mit erhöhten Risiken, gleich welcher Art, einher, sinkt das Interesse rapide. Dies spricht klar gegen einen gezielten Rückgriff auf traditionelles Wissen. Folgerichtig verzichte das Unternehmen, wie der Leiter der Forschungsabteilung betonte, bewusst darauf, lokale Heilpraktiken zu erfassen, nicht zuletzt, um rechtlichen Problemen von vornherein aus dem Weg zu gehen (vgl. X1, 27.5.2011, P64). Zwar lässt sich nicht ausschließen, dass bei der Literatur- oder Datenbankrecherche ethnomedizinische Kenntnisse sozusagen als Beifang miterfasst werden. Sie werden aber, wenn überhaupt, nicht systematisch ausgewertet, sondern sporadisch und nebenbei; in erster Linie dann, wenn sie ohne übermäßigen Rechercheaufwand einsehbar sind und die Bestellung entsprechender Materialien keine Probleme bereitet. Dies gilt z. B. für einige Spezies, die in der – häufig zum Akronym TCM kondensierten – traditionellen chinesischen Medizin verwendet werden. De-

111 Ein Restrisiko für das öffentliche Ansehen von Firmen bleibt auch in diesem Fall, ob etwaige Vorwürfe berechtigt sind oder nicht. Die Intensität der Polemiken um das Thema Biopiraterie ist im Vergleich zu den großen NGO-Kampagnen der 1990-er und 2000-er Jahre zurückgegangen (vgl. Dutfield 2014: 653); doch weiterhin gilt: „To be branded a biopirate was damning indeed, as it still is“ (ebd.: 650).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ren Traditionsstatus weist einige Besonderheiten auf und ist keineswegs seit Jahrhunderten gefestigt (vgl. Zhan 2009). Für das Unternehmen ist ein anderer Aspekt maßgeblich: In der Literatur finde sich dazu eine Fülle an Information und über spezialisierte Lieferanten sei eine große Vielfalt an Pflanzenmaterial erhältlich; eine Möglichkeit, von der das Unternehmen gelegentlich Gebrauch mache (vgl. X1 & X9, 2.2.2012, P37). Priorität genießt ethnobotanische Information unter den Faktoren, welche bei der Beschaffung beachtet werden können, aber nicht, ganz im Gegenteil. Wird der Suche nach Pflanzen nur ein begrenztes Maß an Aufmerksamkeit oder, besser gesagt, Detailschärfe gewidmet, wäre es widersinnig, regelmäßig mit großem Aufwand ethnomedizinische Traditionen zu untersuchen und auf dieser Grundlage Biomaterialien auszuwählen. Ferner zählt nicht allein, *welche* Spezies ausgewählt werden: Es müssen *ausreichend viele* verschiedene Pflanzen sein, damit der Isolierungsprozess nie zum Stillstand kommt. Die zuständige Mitarbeiterin hat die Aufgabe, kontinuierlich eine gewisse Zahl an bislang nicht vorhandenen Pflanzen ausfindig zu machen (vgl. X9, 2.2.2012, P37). Traditionelle Heilpflanzen stehen dabei nicht im Vordergrund.

Doch unabhängig davon, welche Auswahlkriterien den Weg weisen: Sie geben lediglich einen Rahmen für die Suche vor, keine eindeutigen Richtlinien. Vorherige Erfahrungen, persönliche Vorlieben, Neugier und zufällige Funde beeinflussen ebenfalls, welche Pflanzen beschafft werden. Überraschende Ergebnisse bei einer Trennung können z. B. dazu führen, dass man nach Spezies oder Substanzklassen Ausschau hält, die man zunächst nicht im Blick hatte; im Laufe der Suche kann sich deren Richtung verschieben. Ein wichtiges Ziel ist es schließlich, die Sammlung zu diversifizieren und zu erweitern. Der Leiter der Forschungsabteilung erläuterte das Nebeneinander von gezielter Recherche und Zufallsmomenten wie folgt:

> X1: Wenn wir jetzt auf irgendwelche Pflanzen stoßen [und] [...] mehr durch Zufall feststellen: Da sind Substanzen drin, aus einer Substanzklasse, die haben wir bisher nicht vertreten, dann versuchen wir die natürlich auch zu besorgen.
> I: Und du sagst, mehr durch Zufall? Also, [...] du hörst das [irgendwie] in der Zeitung oder wird wirklich aktiv dann die Fachpresse [...] überflogen, um zu schauen, was denn so alles beschrieben wird oder in Mode ist?
> X1: Naja, nicht wirklich systematisch. Also es ist keine Mode in dem Sinne, sondern (..) es ist doch mehr Zufall. Wenn man zum Beispiel Strukturaufklärung macht und nach bestimmten Sachen sucht, und jetzt aber gar nicht das findet, was man wirklich sucht (lacht), wenn

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> man eine bestimmte Verbindung klären will, sondern zum Beispiel bei derselben Molmasse [auf] irgendwelche anderen Substanzklassen stößt, die man noch nie gesehen hat bisher. Und dann sucht man schon mal, was ist denn in dieser Pflanze noch bekannt? Und manchmal kommen dann solche Ideen schon auf (X1, 2.2.2012, P37).

Direkt im Anschluss unterhielt er sich mit der für die Beschaffung zuständigen Kollegin über das Zusammenspiel von erfahrungsgeleiteter Suche, Neugier und Zufallsfunden:

> X1: Also das war ein ganz typisches Beispiel letzte Woche oder diese Woche, mit, was war das? Das war eine Pflanze, eine essbare Pflanze (..) /
> X9: Eine *Pandanus*!
> X1: *Pandanus*, wo du gesagt hast, die ist süß. Das ist eine essbare Pflanze, naja, im weitesten Sinne essbare Pflanze, die hat eigentlich große, dekorative Blätter, und die wird auf den Buffets immer so als Hintergrund praktisch (lacht) genommen, und da hat [Vorname X9] halt gesagt, diese Pflanze ist als süß beschrieben.
> X9: Die heißen „süße Blätter“! [...] Und ich kuckte nach süßen Pflanzen, und dann habe [ich] gekuckt, was für Substanzen drinnen sind, weil wir haben eine Idee, in welchem Bereich wir für süße Substanzen uns bewegen. Und dann habe ich gesehen, dass Alkaloide drinnen sind! Alkaloide sind (..) /
> X1: Normalerweise nicht süß!
> X9: Normalerweise nicht süß, und dann habe ich [Vorname X1] gesagt: „Na, was machen wir damit?“, und er hat die Strukturen angekuckt und hat gesagt: „Toll, die sind sehr interessant, wir untersuchen die Pflanze“ (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

Besonders überrascht waren die beiden, als sie feststellten, dass die Pflanze in der firmeneigenen Sammlung vorrätig war, bei ihrer Trennung aber keines der in der Literatur beschriebenen Alkaloide isoliert worden war:

> X1: Die Alkaloidklasse haben wir bisher überhaupt nicht drin bei uns. Keine Ahnung, warum nicht! Die Pflanze liegt irgendwo im Keller schon bei uns (lacht)! [...] Und das Chromatogramm sieht nicht auf den ersten Blick so super aus, aber wenn man auf den zweiten Blick da nochmal genauer hinkuckt, dann sind da schon genau die Verbindungen drin. Und die [Pflanze] werden wir jetzt halt auch trennen, um die Substanzen zu isolieren [...]. In dem Zusammenhang werden wir dann

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> sicherlich auch noch probieren, ob das nicht vielleicht doch eine Ausnahme ist und wir das erste süße Alkaloid entdeckt haben!
> X9: Das glaube ich nicht, aber (lacht) /
> X1: Vielleicht schmeckt die ja doch süß. Glauben wir nicht, aber [...] vor dem Hintergrund / diese Substanzen wollen wir haben!
> I: Ach so, also ihr wisst bisher, das ist süß und es hat Alkaloide, und jetzt schaut ihr, ob das eventuell /
> X1: Vielleicht hängt das zusammen. Wir wissen noch nicht mal, ob die wirklich süß sind! Die Pflanzen heißen nur „süße Blätter". [...] Ich nehme an, das wird schon stimmen, aber vielleicht sind sie auch einfach nur süß, weil da Zucker drin [ist], und das würde uns dann halt nicht interessieren. [...] [U]ns interessieren eben Süßstoffe, die deutlich süßer sind als Zucker (ebd.).

Besonders klar zeigt sich das Changieren zwischen engen, vorab festgelegten Kriterien und ergebnisoffener, gleichsam von einem Zufallsfund zum nächsten tastender Suche an den Anweisungen, die das Unternehmen Lieferanten erteilt, wenn es breit gefächerte Sammlungen beauftragt. Derartige Sammelkampagnen haben seit Längerem nicht stattgefunden; mangels großer Aufträge aus der Pharmaindustrie, „wo wir Tausende von Naturstoffen isolieren sollen", habe es schlichtweg keinen Bedarf geben (X1, 2.2.2012, P37).[112] Zuvor, etwa bis Mitte der 2000-er Jahre, vergab das Unternehmen für knapp zehn Großprojekte Aufträge an Lieferanten. Es durchlief dabei einen Lernprozess, der die Spannung zwischen der Mobilisierung und der Zähmung von Zufällen widerspiegelt, wie sich mein Gesprächspartner erinnerte:

> X1: Wir haben es halt [anfangs] so gemacht mit vielen Kooperationspartnern, dass wir denen gesagt haben: „Sammelt uns alle Pflanzen, die ihr sammeln könnt, es ist völlig egal, was" (..). Irgendwann haben wir dann angefangen, ganz kleine Negativlisten zu machen. Also, wir haben halt festgestellt: Palmen enthalten normalerweise nichts, und

112 Klare Gründe dafür konnte mein Gesprächspartner nicht nennen: „Och (..), ist aus der Mode gekommen, sagen wir es mal so. [...] [D]ie Pharmaindustrie setzt da jetzt andere Schwerpunkte. [...] Das ist immer ein Auf und Ab" (X1, 2.2.2012, P37). Immerhin liefen „mit zwei Firmen mehr oder weniger ernsthafte Gespräche" (ebd.). Deren Erfolgsaussichten waren aber unklar: „Wobei, mit der einen Firma sprechen wir schon seit drei, vier Jahren über so ein Projekt (lacht)! [...] Naja, es zieht sich halt hin. [...] [D]ie wurde dann dummerweise wieder von einer anderen Firma gekauft und das verzögert das dann alles ein bisschen. Mal kucken, ob da was draus wird" (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> die Biodiversität von Palmen ist relativ groß, es gibt einen ganzen Haufen unterschiedliche Arten. Und bei Gräsern ist es ähnlich, die enthalten auch normalerweise nichts.
> I: Das heißt, man hat dann viel Ausschuss eigentlich, wenn man [so] sammeln lässt?
> X1: Man lässt sie sammeln und weiß eigentlich vorher schon: Die wollen wir gar nicht ankucken, da ist sowieso nichts drin, was uns interessiert. Und es gibt eben andere Pflanzenfamilien, *Compositae* ist ein typisches Beispiel, *Apocynaceae*, *Rubiaceae*, [...] da ist bekannt: In fast allen sind irgendwelche interessanten Substanzen drin. Und deshalb haben wir immer „so ein Mix“ gesagt bei den Sammlungen: 50 % der Pflanzen, die gesammelt werden, sollen halt aus den von uns genannten 50 interessantesten Pflanzenfamilien kommen, und der Rest kann irgendwoher kommen, aber die Zahl aus Gräsern und Palmen soll nicht über, naja, ein paar wenigen Pflanzen [liegen] (X1, 25.8.2011, P41).

Abgesehen von auf Erfahrungswerten basierenden Listen mit Ausschlusskriterien und präferierten Familien blieb die Auswahl weiterhin den Sammlern vor Ort überlassen – auch deshalb, weil im Voraus und ohne botanische Detailkenntnisse kaum absehbar ist, was überhaupt in ausreichender Menge gesammelt werden kann:

> X1: [Abgesehen davon] haben wir denen das völlig frei gelassen, was sie sammeln, und auch keine Vorgaben gemacht, weil das auch schwierig ist. Man könnte sich jetzt natürlich auch anhand von Literaturdaten bestimmte Pflanzen raussuchen. Ich kucke jetzt irgendwo rein und es gibt eine Datenbank, da sind alle Pflanzen von El Salvador aufgelistet, und da kreuze ich jetzt jede fünfte an. Ist natürlich totaler Blödsinn, weil ich nicht weiß, ob die vielleicht bloß 2cm groß ist und deshalb total schwierig zu sammeln (lacht), oder ob sie total selten ist, weiß ich einfach nicht. Das überlässt man den Leuten vor Ort, das ist viel, viel praktischer für alle, viel, viel billiger für uns (lacht), viel, viel ergiebiger (ebd.).[113]

113 Aus praktischen Gründen sind nicht alle Pflanzen gleichermaßen gut zu sammeln, wie auch in der Literatur betont wird: „The chief economic limitation to a random collecting methodology is its diminishing returns; only a small fraction of the plants in a defined area is available at a reasonable cost. The uncollectable species are either (1) rare, or (2) if common, then are not feasible to gather in quantity. For example, ladies slippers (*Cypripedium* spp.) are usually rare. An English daisy (*Bellis perennis* L.) is common in lawns and pastures, but

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Grobe Vorgaben, die Raum für Zufallsfunde lassen und einen flexiblen Umgang mit lokalen Gegebenheiten gestatten, gewährleisten zweierlei: Sammler werden im Feld nicht übermäßig eingeengt und ihren Auftraggebern wird vorab kein großer Rechercheaufwand abverlangt. Denn bei Breitbandsammlungen stehen *per definitionem* nicht spezifische Spezies im Vordergrund, sondern eine bunte Vielfalt; im Voraus präzise auszuwählen, wäre widersinnig. Zugleich achtete das Unternehmen darauf, Zufallsmomente nicht gänzlich unkontrolliert zum Tragen kommen zu lassen. Angesichts weit verbreiteter, für die Naturstoffchemie eher uninteressanter Pflanzenfamilien befürchtete es bei einer rein zufallsbasierten Auswahl zu viele unergiebige Proben. Gefragt waren also möglichst wenige Spezies aus einigen ausgeschlossenen Familien und dafür viele aus solchen, die als besonders attraktiv gelten – doch selbst diese sollten nicht 100 % ausmachen, sondern Raum für schlechthin unvorhersehbare Funde lassen. Die Hintergründe dieser Vorgehensweise beschrieb ein Mitarbeiter wie folgt: „[D]ieses *Random*-Sammeln haben wir nicht völlig zufällig gemacht, sondern haben da gewisse Vorgaben gemacht [...]. So haben wir versucht, das ein bisschen zu steuern“ (X1, 2.2.2012, P37).

Die Absicht, Zufallsfaktoren nicht zu viel und nicht zu wenig Spielraum zu geben, teilt das Unternehmen mit anderen Akteuren, die Pflanzen sammeln bzw. sammeln lassen, wie ein Blick in die botanische und phytochemische Literatur zeigt. Eine Übersichtsstudie unterscheidet so zwei grundlegende Prozeduren zur Auswahl von Pflanzen: Selektive Sammelprogramme beruhten auf einer vorab durchgeführten Analyse wissenschaftlicher Publikationen, während bei der zufallsbasierten Suche keinerlei spezifische Kriterien definiert würden. Beide Ansätze seien indes kaum in Reinform zu finden; insbesondere eine *uneingeschränk*t zufällige Auswahl – „a truly random approach in which one blindly collects everything encountered, without giving consideration even to the possibility of duplication“ – sei offenkundig unsinnig (Soejarto 1993: 98). Zumeist stehe weder im Voraus bis ins kleinste Detail fest, welche Spezies erwünscht sind, noch bleibe alles dem Zufall überlassen (vgl. ebd.). Zu ähnlichen Schlüssen kommt ein Rückblick auf die Sammlungen des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI) von 1960 bis 1982: „‚Random‘ collecting was not entirely random […]. It is broadly defined in this paper as sampling without a preconceived selection of species. This is not to imply that samples were obtained without thought“ (Spjut 1985: 267). Im Laufe der Zeit wur-

---

it has not been collected because apparently it is too small to be easily gathered in quantity“ (Spjut 1985: 275).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

den die Auswahlkriterien in diesem Fall gelockert, um keine interessanten Zufallsfunde zu verpassen; größtenteils beschränkte sich die Vorauswahl auf den Ausschluss bestimmter Taxa (vgl. ebd.). Welche Entfaltungsmöglichkeiten ihnen auch geboten werden: Zufälle spielen bei der Auswahl von Pflanzen für breit gefächerte Sammlungen eine doppelte, keinesfalls widerspruchsfreie Rolle. Einerseits ist es zu aufwendig und nicht zielführend, im Voraus konkrete Spezies zu benennen; ein hoher Durchsatz an Zufallsfunden, die durch grobe Kriterien in eine ungefähre Richtung gelenkt werden, erscheint als plausible Alternative. Andererseits erhöht eine gänzlich ungesteuerte Zufallsauswahl das Risiko, übermäßig viele uninteressante oder redundante Fundstücke anzuhäufen, z. B. Proben, die kaum neue Naturstoffe enthalten.

Eine ähnliche Spannung prägt die Beschaffung von Pflanzen im kleineren Maßstab, wenn auch weniger direkt. Da bei Lieferanten konkrete Spezies bestellt werden, kann man sich nicht wie bei Sammelaufträgen darauf verlassen, dass ein vage definierter Mix diverser taxonomischer Familien für den einen oder anderen unvorhergesehenen Fund sorgt. Es ist vielmehr zu vermuten, dass die meisten Bestellungen Spezies aus einer der oben genannten 50 „interessantesten“ Familien umfassen. Überraschungen Raum zu gewähren, fällt schwerer als bei großen Sammlungen, in die ein gewisses Maß an Zufallsstreuung von vornherein implementiert ist. Um auch bei der Bestellung von Pflanzen Zufälle zu mobilisieren, werden gleichwohl, wie oben erläutert, unerwartete Resultate als Inspiration für die weitere Suche genutzt; MitarbeiterInnen folgen, mal gezielt, mal durch Neugier geleitet, manchen der Spuren, die sich bei der Analyse von Proben ergeben. Der entscheidende Ansatzpunkt, um systematisch Zufallstreffer zu produzieren, besteht indes darin, abgesehen von Redundanten und wenigen ausgeschlossenen Substanzklassen schlichtweg *alle* Verbindungen aus den vorhandenen Materialien zu isolieren, wie auch immer diese ausgewählt wurden. Pflanzen werden nicht blindlings gesammelt oder bestellt; zugleich spielen Zufallsmomente auf jeden Fall eine Rolle, wenn Substanzen in Serie isoliert werden. Ist der Durchsatz hoch genug, so lautet die Prämisse, fallen zwangsläufig ausreichend neue Verbindungen an, darunter einige völlig neuartige.

Diese Prämisse ist in erster Linie dann relevant, wenn neue Naturstoffe die gefragten Ressourcen darstellen. Aus der Sicht von Pharmafirmen, deren Hauptinteresse Wirkstoffen für konkrete Indikationen gilt, verhält es sich anders. In dieser Lage brächte es massive Verzögerungen mit sich, ohne klare Vorauswahl Pflanzen sammeln zu lassen. Ein Artikel zu den Zukunftsperspektiven der Bioprospektion kommt diesbezüglich zu einem

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

klaren Urteil: „A random selection of plants or other organisms is likely to lead to more noise than signal and would be highly cost ineffective" (Ramesha u. a. 2011: 1527). Geht es um Naturstoffe, fällt dieser Einwand weniger ins Gewicht: Beinahe jede isolierte Verbindung wäre in diesem Fall ein Signal; unerwünschtes Rauschen riefen lediglich unreine Proben und redundante Substanzen hervor. Was als Signal betrachtet wird und was als Rauschen, hängt davon ab, in welcher Situation und zu welchem Zweck wonach gesucht wird. Insofern sich das Interesse von Pharmafirmen an Naturstoffen von demjenigen eines Substanzanbieters unterscheidet, kann für letzteren ein Signal sein, was für erstere bloßes Rauschen ist, dem durch *Screening*-Verfahren oder virtuelle Modellierung erst sinnvolle Muster abzugewinnen sind. Nur aus diesem Blickwinkel – bezogen auf Aktivitäten an spezifischen Targets oder andere eng umgrenzte Forschungsinteressen – lässt sich die Nutzung zufällig ausgewählter Spezies mit „shots in the dark" vergleichen, die mangels eines „*a priori* rationale" geringe Trefferchancen aufwiesen (ebd.: 1520). Die AutorInnen schlagen demgegenüber vor, Biomaterialien aufgrund rational hergeleiteter Hypothesen auszusuchen, also z. B. auf ökologische und evolutionäre Überlegungen, ethnobiologische Kenntnisse oder phylogenetische Korrelationen zu vertrauen (vgl. ebd.: 1521ff.). Bilden solche präzise spezifizierbaren Kriterien den Maßstab, ist es nicht unzutreffend, stärker zufallsbasierte Ansätze als ‚weniger wissenschaftlich' zu bezeichnen (vgl. ebd.: 1527). Doch übersehen die AutorInnen, dass selbst bei einer Zufallsauswahl mitnichten blind und frei von jeglicher Vorüberlegung gesammelt wird. Maßgeblich ist die Gewichtung zwischen Zufallsmomenten und Faktoren, welche diese einschränken oder lenken sollen – zwei Seiten eines Spektrums, nicht völlig gegensätzliche Aspekte. Das Wirken des Zufalls gänzlich ausschalten zu wollen, liefe einem der Hauptgründe für die Nutzung von Naturstoffen zuwider: Die Chance auf anders nicht generierbare Glückstreffer wäre damit aufgehoben.

Eine weitere Frage ist, wie und in welchem Maßstab unter Materialien, bei deren Auswahl der Zufall eine vergleichsweise bedeutende Rolle spielte, nach Glückstreffern gesucht wird. Der oben genannte Artikel beschäftigt sich damit nicht; manche seiner Folgerungen erscheinen daher unangemessen, wenn man sie auf Naturstoffbibliotheken bezieht, die spezialisierte Anbieter anlegen. Um ihr Argument gegen eine Zufallsauswahl von Biomaterialien zu bekräftigen, betonen die AutorInnen so: „With the low hanging fruits already plucked, serendipitous and occasional bursts of enlightenment are not among the best strategies to hope for in pursuit of high hanging fruits" (ebd.). Ihre Aussage verkennt indes einen entschei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

denden Aspekt von Ansätzen, wie sie u. a. das Unternehmen verfolgt. Indem dieses möglichst viele Reinsubstanzen isoliert, strebt es schließlich an, „bursts of enlightenment“ nicht gelegentlich, sondern in Serie zu mobilisieren, im Vertrauen darauf, durch einen hohen Durchsatz die lückenhaften anfänglichen Wissensgrundlagen kompensieren zu können. Es handelt sich um eine in epistemologischer Hinsicht bescheidene, wissensarme Suchstrategie, um einen Ausdruck aufzugreifen, mit dem oben das Hochdurchsatz-*Screening* in Abgrenzung vom rationalen Wirkstoffdesign charakterisiert wurde. Bislang scheint dieser Ansatz hinreichend zuverlässig die erwünschten Ergebnisse zu liefern: Dem Unternehmen gelingt es, genügend neue Naturstoffe zu isolieren, ohne bei der Beschaffung von Pflanzen außerordentlich selektiv vorzugehen – ob dies an je nach Population, Sammlungszeitpunkt und Trennungsmethode fluktuierenden chemischen Profilen liegt oder daran, dass so viele Spezies noch nicht auf ihre Inhaltsstoffe untersucht worden sind. Solange dies der Fall ist, gibt es für das Unternehmen keinen Grund, die gegenwärtige Vorgehensweise zu verändern; allgemeine Debatten über optimale Auswahlkriterien, wie sie in der Literatur geführt werden, sind vor diesem Hintergrund nebensächlich und liefern bestenfalls punktuell Hinweise auf interessante Spezies oder taxonomische Gruppen.

Neuheit ist für Kunden indes nicht *per se* von Interesse; ginge es allein um die Anzahl neuer Substanzen, wären kombinatorische Syntheseverfahren ohnehin überlegen. Allerdings ist der chemische Raum dermaßen groß, dass mit neuen Verbindungen als solchen nicht viel gewonnen ist. Das Geschäftsmodell setzt eine weitere Annahme voraus: Diejenige, dass Naturstoffe privilegierte Substanzen sind, die zumindest auf irgendeine biologische Zielstruktur eine Wirkung ausüben (siehe Abschnitt 2.1.2). Die mit kritischer Absicht verwendete Metapher der Schüsse im Dunkeln lässt sich angesichts dessen präzisieren: Naturstoffe, die aus zuvor nicht getesteten Biomaterialien isoliert werden, gleichen durchaus Schüssen im Dunkeln – aber mit der Gewissheit, dass jede Kugel *irgendeine* Zielscheibe trifft. Die ungleich größere Herausforderung, ein *passendes* Ziel zu treffen und dort selektive und erwünschte Wirkungen hervorzurufen, besteht fort, liegt aber in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung in weiter Ferne. Daher begnügt sich das Unternehmen mit einer Vielzahl mehr oder weniger zufällig isolierter Naturstoffe, deren Bandbreite durch die Auswahl bestimmter Biomaterialien grob gelenkt wird. Aus bloßem Zufall soll gerichteter Zufall werden. Werden Pflanzen bestellt, sind die Spielräume für die Entfaltung von Zufallsmomenten enger umgrenzt als bei Sammelaufträgen. Doch stets gilt: Zugleich mobilisierte wie auch gezähmte Zufälle die-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nen als Garanten für Neuheit und überraschende Entdeckungen. Der ‚Kontingenzhunger' auf Neues wird durch einen hohen Durchsatz an Zufallsfunden gestillt. Die Spannungen, welche der gezielten Suche nach Neuem inhärent sind, werden so zu einem Bestandteil alltäglicher Routineverfahren.

3.5.2 „Dem Zufall eine Chance geben": Die Suche nach Naturstoffen als experimentelle Anordnung

Angesichts der obigen Überlegungen sollte klar sein, dass die Auswahl von Biomaterialien Überraschungen hinsichtlich der Naturstoffe, die anschließend isoliert werden können, keineswegs ausschließt. Mehr noch: Das Unternehmen setzt auf das paradoxe Vorhaben, so gezielt wie systematisch „dem Zufall eine Chance [zu] geben" (Ortmann 2013: 177). Die serielle Erschließung von Zufallsmomenten soll regelmäßig zu Neuem und gelegentlich zu singulären Glückstreffern führen. Forschungsverfahren, die darauf basieren, Zufallsfunde zu erkunden, erinnern an ein Verständnis von Experimentalsystemen als Anordnungen, die Überraschungen generieren sollen, wie es Rheinberger vertritt (vgl. 2006b: 33). Aufgrund ihrer rigiden Zielgerichtetheit unterscheiden sich Such- und Filterungsmethoden, die in der Pharmaforschung zur Anwendung kommen, indes von offeneren Experimentalsystemen im Sinne Rheinbergers (vgl. Ortmann 2013: 178f.). Für mein Fallbeispiel gilt dies nicht minder: Auf prozeduraler Ebene ist das Unternehmen vergleichsweise selektiv bezüglich der Bandbreite und Art der erhofften Überraschungsfunde. Dem Überhandnehmen von Zufällen sind Grenzen gesetzt, u. a. durch die Beschaffung spezifischer Pflanzen wie auch durch Trennungsverfahren, die nicht allen Inhaltsstoffen in gleichem Maße gerecht werden können. Der Gegensatz zu Rheinbergers Konzeption sticht ins Auge: Experimente dienen Rheinberger zufolge nicht so sehr zur „Überprüfung und bestenfalls zur Erteilung von Antworten, sondern insbesondere zur Materialisierung von Fragen" (2006: 25). Bei der Suche nach Naturstoffen hingegen steht von vornherein fest, worum es geht – darum, neue Substanzen zu finden. Sämtliche weiteren Fragen sind vor dem Hintergrund dieses Ziels zu sehen: Welche Spezies sind dafür geeignet? Wie lassen sich rasch nicht redundante Reinsubstanzen gewinnen? Wie zuverlässig ist der Prozess und wie könnte er optimiert werden? Gelingt es tatsächlich, die Mehrheit aller in ausreichender Konzentration enthaltenen Naturstoffe zu isolieren? Klare Antworten auf diese Fragen zu geben, fällt trotz ihres engen Zuschnitts schwer. Selbst der Leiter der For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schungsabteilung musste eingestehen, dass im Rahmen des Trennungsprozesses kaum zu überprüfen ist, wie gut dieser funktioniert; ein verlässlicher Vergleichsmaßstab, um zu ermessen, ob alles entdeckt wurde, was es zu finden gibt, existiert nicht (siehe Abschnitt 3.3.2).

Mit anderen Worten: Nimmt man mit Rheinberger an, dass Forschung als „grundlegende[r] Vorgang der modernen Wissenschaften“ sich „an den Grenzen zwischen dem Bekannten und dem Unbekannten“ entfaltet, wird in dem Unternehmen gewiss geforscht (ebd.: 22). Die Objekte der Forschung, von Rheinberger als „epistemische Dinge“ bezeichnet, behalten in diesem Fall freilich nur kurz ihre „irreduzibl[e] Verschwommenheit und Vagheit“ (ebd.: 27); der Rahmen, welcher sie in eine charakteristische Form presst, ist relativ starr. Die Dynamik zwischen „stabile Umgebungen“ sichernden „technische[n] Dingen“ und epistemischen Dingen ist im Vergleich zu den Konstellationen, die Rheinberger als typisch für Experimentalsysteme ansieht, zugunsten gleichbleibender Bedingungen verschoben (ebd.: 29). Vor allem die fixe Trennschärfe zeigt, dass der Prozess daraufhin optimiert ist, epistemische Objekte schnell kippen zu lassen – von vage analysierten Proben zu Substanzen, die hinreichend genau, doch keineswegs erschöpfend charakterisiert sind. Ihre Strukturformeln zu klären, muss genügen, während ihre Bioaktivität und andere Eigenschaften ausgeblendet bleiben. Die Isolierung von Naturstoffen bewegt sich gleichsam mit hoher Geschwindigkeit in festem Abstand an den Grenzen zwischen Bekanntem und Unbekanntem entlang, statt diese nach und zu verschieben. Wenn Differenzen für die Forschung konstitutiv sind (vgl. ebd.: 33f.), geht es hier darum, in Serie ausreichend, doch nicht zu viel Differenz zu generieren. In gewisser Hinsicht gilt dies für jegliche Forschung; ein Übermaß an Differenz führt zu nichts als Rauschen (vgl. ebd.). Die Toleranz für unabsehbare Differenzen ist in diesem Fall aber gering und auf spezifische, vorab festgelegte Spielarten von punktuell Unbekanntem beschränkt. In der Regel erzeugen Experimentalsysteme, folgt man Rheinberger, keine dermaßen „rigiden Ausrichtungen“ (ebd.: 39):

> Es ist ganz im Gegenteil das Kennzeichen produktiver Experimentalsysteme, daß ihre differentielle Reproduktion zu Ereignissen führt, die immer wieder größere Verschiebungen nach sich ziehen, die entweder innerhalb der Grenzen des Systems verbleiben oder auch über es hinausweisen können. In gewisser Hinsicht schreiten sie fort, indem sie beständig ihre eigene Perspektive dekonstruieren. Es gibt kein hinreichend komplexes Experimentalsystem, das seine Geschichte im voraus erzählen könnte (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Was sich wie ein Plädoyer für die – aus historiografischer Sicht evidente – unhintergehbare Offenheit experimentellen Arbeitens liest, mag für ein Unternehmen, dessen kommerzieller Erfolg von Forschungsresultaten anhängt, riskant klingen: Die angesprochenen „größeren Verschiebungen" können auf Kosten zuverlässiger Einkünfte gehen. In einigen Phasen der Arzneimittelforschung wird daher die Komplexität experimenteller Anordnungen so weit wie möglich reduziert und dafür auf Präzision und eine hohe Geschwindigkeit gesetzt. Als Beispiel kann das Hochdurchsatz-*Screening* dienen; Naturstoffe zu isolieren, ohne vorab Extrakte zu untersuchen, ist Ausdruck einer ähnlichen Grundhaltung. Fleck lässt solche starren Vorgehensweisen nicht als „Forschungsexperimente" im engeren Sinne gelten: „Wäre ein Forschungsexperiment klar, so wäre es überhaupt unnötig"; nur dann, wenn man die möglichen Ergebnisse schon im Voraus ungefähr kenne, sei es möglich, „ein Experiment klar zu gestalten, […] sonst kann man es nicht begrenzen und zielbewußt machen" (2006: 114). Seine Ausführungen scheinen aus heutiger Sicht fast in Anspielung auf explizit ‚zielbewusste' *Screening*-Verfahren oder die Naturstoffisolierung verfasst zu sein:

> Ist ein Gebiet schon so ausgearbeitet, daß die Schlußmöglichkeiten auf Existenz oder Nichtexistenz, eventuell auf quantitatives Feststellen begrenzt sind, so werden die Experimente immer klarer, sie sind aber nicht mehr selbständig, da sie vom *System früherer Experimente und Entscheidungen geschleppt werden* (ebd.).

Um solche Verkettungen für sich genommen wenig bemerkenswerter Experimente gruppierte Denkkollektive seien besonders stabil; die „realisierende Ausführung" dominiere in diesem Fall „über die schöpferische Stimmung, die auf ein gewisses diszipliniertes, gleichmäßiges, diskretes Niveau sinkt" (ebd.: 135f.). Darin besteht in der Operationslogik derartig organisierter Prozesse kein Manko, ganz im Gegenteil: Nur eine arbeitsteilige Ausführung von Test- oder Auswahlvorgängen ermöglicht einen hohen Durchsatz. Wäre für jedes aufzutrennende Biomaterial ein eigenständiges Forschungsexperiment im von Fleck skizzierten Sinne erforderlich, wäre es undenkbar, im industriellen Maßstab Wissen zu generieren.

Angesichts dessen ist es sinnvoll, die Isolierung von Naturstoffen nicht auf der Ebene jeder einzelnen Trennung, sondern in ihrer seriellen Verknüpfung als experimentelle Anordnung zu betrachten, also von vornherein im Plural gedacht. *Eine* neue Verbindung zu entdecken, ist nichts als ein Teilschritt eines größeren experimentellen Zusammenhangs, welcher darin besteht, eine ganze Sammlung anzulegen und zu erschließen. Was

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

separat gesehen ein eher banaler Zufallsfund ist, erhält in diesem Kontext einen veränderten epistemischen Status und ökonomischen Wert. Die im Vergleich zu typischen Experimentalsystemen rigide Ausrichtung wird vor diesem Hintergrund besser verständlich: Die Trennschärfe zu beschränken und auf Tests von Extrakten zu verzichten, liegt nahe, wenn ein hoher Durchsatz Priorität hat, nicht Einzelresultate. Zugleich werden die Entfaltungsmöglichkeiten von Zufallsmomenten vervielfältigt, indem diese seriell generiert werden. Welche Rolle Zufälle jeweils spielen, hilft, die Unterschiede zwischen Experimentalsystemen im Sinne Rheinbergers und der hier betrachteten Vorgehensweise zu beleuchten: Rheinberger sieht ForscherInnen vor allem als Bastler, die sich von den für das Technische zuständigen Ingenieuren abgrenzen lassen (vgl. 2006: 34). Viele der Praktiken, die MitarbeiterInnen des Unternehmens tagtäglich ausführen, verweisen auf ein anderes semantisches Feld – das Sammeln. Dies deuten zahlreiche Aussagen an, die von Tätigkeiten wie Suchen, Auswählen, Ordnen, Identifizieren oder Finden berichten und deren Resultate als „Entdeckungen“ oder „Treffer“ bezeichnen. Bei manchen Schritten bleibt nichts übrig als behutsames, tastendes und ergebnisoffenes Herumprobieren, mitunter gleichen die MitarbeiterInnen also Bastlern, z. B. dann, wenn es gilt es, Verfahren zu entwickeln oder zu optimieren; erst recht betrifft dies Forschungsprojekte an Wirkstoffen, in deren Rahmen die Bandbreite erwartbarer Überraschungen nicht abzusehen ist. Bei anderen Schritten, die wenig mehr als die routinierte Anwendung bestimmter, durchaus anspruchsvoller Verfahren umfassen, ähneln sie nach Rheinberger Ingenieuren. Als Voraussetzung und Ziel bleibt jedoch stets die Suche nach einer Vielzahl potenziell nützlicher Zufallsfunde im Vordergrund.

In Anbetracht der Abhängigkeit der Arzneimittelforschung von Zufällen und kontingenten Ereignissen überrascht es nicht, dass Ortmann den Begriff *Serendipity* – die Fähigkeit, glückliche Wendungen zu erkennen und zu nutzen – mit einem Zitat aus einer historiografischen Abhandlung zu Innovationen in der Medizin erläutert:

> ‚Serendipity‘ ist die Gabe, in sein Glück zu stolpern. [...] *Serendipity* heißt, wie es Julius H. Comroe (1977) so treffend auf den Punkt gebracht hat, ‚to look for a needle in a haystack and get out with the farmer’s daughter‘. [...] Man braucht Forscherglück – und, versteht

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> sich, Scharfsinn, um sein Glück als Glück zu bemerken und derart bescherte Gelegenheiten wahrzunehmen (2013: 180).[114]

Die Suche nach neuen Naturstoffen ist in ähnlichem Maße auf Zufallsmomente angewiesen. Das Unternehmen bemüht sich gleichwohl darum, Forscherglück weitgehend von individuellem Scharfsinn zu entkoppeln und stattdessen in arbeitsteilige Routineverfahren zu überführen. Das Ziel ist, die Anzahl der Zufallsfunde zu steigern und dadurch die Gelegenheiten zu vervielfachen, einzelne Glückstreffer zu finden. Um nicht den Launen des Zufalls ausgeliefert zu sein, gilt es, nicht antizipierbare Überraschungen in Serie zu produzieren und so glücklichen Zufällen systematisch auf die Sprünge zu helfen.

3.6 Fazit: Zum Verkauf ungetesteter Naturstoffe

Das Geschäftsmodell – reine Naturstoffe zu isolieren und zum Verkauf anzubieten, ohne sie im Voraus auf ihre Bioaktivität zu testen – ist nur verständlich, wenn man bedenkt, was Firmen aus der Pharma- oder der Nahrungsmittelindustrie im Hochdurchsatz testen können bzw. zu testen bevorzugen. Dies prägt die Nachfrage der Kundschaft und damit den Ansatz des Unternehmens als spezialisierter Nischenanbieter. Umgekehrt gilt: Was für die üblichen Testmethoden ungeeignet ist oder Kunden aus anderweitigen Gründen als nachteilhaft erscheint, wird im Normalfall nicht gesucht bzw. im Fall eines Fundes nicht isoliert, z. B. Verbindungen, deren Masse einen bestimmten Schwellenwert überschreitet. Das Ziel, eine möglichst große Zahl an Naturstoffen zu gewinnen, hängt ebenso mit der Vorherrschaft des Hochdurchsatz-*Screening* zusammen. Zugleich bildet die Fokussierung auf Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur über die Orientierung an den Präferenzen der Kundschaft hinaus eine zentrale epis-

114 Das Zitat stammt von dem Physiologen Julius H. Comroe, dessen Buch mit dem Titel *Retrospectroscope: Insights Into Medical Discovery* mir nicht im Original vorlag. In einer zeitgenössischen Rezension findet sich eine abweichende Version von Comroes Definition, welche die Unwahrscheinlichkeit derartiger Glückstreffer noch stärker unterstreicht; wie das Zitat bei Ortmann ohne Angabe der Seitenzahl im Original: „[Comroe] incidentally accepts the following definition for serendipity: ‚Looking for a needle in a haystack but coming up with an ugly toad which the finder recognizes as the farmer's beautiful daughter and miraculously converts the toad to daughter'" (Virtue 1978: 633). Für eine theoretisch unterfütterte Typologie verschiedener Formen von Serendipität siehe Yaqub (2018).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

temologische und methodische Prämisse des Geschäftsmodells (siehe Abschnitt 3.3).

Nimmt man aus dieser Perspektive gleichzeitig die kombinatorische Chemie und den Ansatz des Unternehmens in den Blick, werden Parallelen erkennbar, die erlauben, einige der bislang thematisierten Aspekte zusammenzuführen. *Combichem* hat in den 1990-er Jahren dazu beigetragen, dass sich die Pharmaindustrie von der Naturstoffforschung herkömmlicher Ausprägung abwandte, weil diese sich – im Unterschied zur massenhaften Synthese neuer Verbindung – kaum in das damals neuartige Hochdurchsatz-*Screening* integrieren ließ (siehe Abschnitt 2.1). Doch spricht dies nicht für einen unüberbrückbaren Gegensatz zwischen der kombinatorischen Chemie und der Nutzung von Naturstoffen als solcher. Maßgeblich ist nicht allein, wie Substanzen hergestellt bzw. gewonnen werden, sondern auch, in welchem Maßstab dies geschieht und welche Spielräume sich daraus ergeben. Das Geschäftsmodell vereint in dieser Hinsicht Vor- wie auch Nachteile beider Vorgehensweisen in sich. Die geteilten Vorzüge liegen auf der Hand: In beiden Fällen werden Bibliotheken angelegt, die ausschließlich aus Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur bestehen. Zugleich ist beiden Ansätzen der Nachteil gemeinsam, dass die möglichen Wirkungen der angebotenen Verbindungen unbekannt sind – im Unterschied zu Substanzen, die aus zuvor getesteten Extrakten gewonnen werden. Im Vergleich zu den Produkten der kombinatorischen Chemie sind isolierte Naturstoffe hingegen *per definitionem* biologisch relevant; sie üben allesamt zumindest an irgendeinem Zielmolekül eine Wirkung aus. Dafür sind sie aufgrund des langwierigen Trennungsprozesses teuer und können Verzögerungen verursachen, da sie bei Mehrbedarf nachisoliert bzw. erst geeignete Syntheseprotokolle entwickelt werden müssen, im Gegensatz zu kombinatorischen Bibliotheken, die sich rasch nachproduzieren lassen, da Synthesewege bereits etabliert sind. Mit kombinatorischen Synthesemethoden auf nichts als die Maximierung der Zahl verfügbarer Substanzen zu fokussieren, gilt inzwischen gleichwohl als gescheiterter Ansatz. Um einige zentrale Charakteristika des Geschäftsmodells herauszuarbeiten, ist dies aber nebensächlich. Ebenso wenig ist von Belang, dass sich *Combichem* und die Naturstoffforschung bezüglich ihrer Einbindung in die Organisationsstrukturen der Pharmaindustrie sowie der erforderlichen Kompetenzen klar unterscheiden. An dieser Stelle sind nicht offenkundige Ähnlichkeiten und Differenzen maßgeblich, sondern geteilte Logiken und Wissensgrundlagen, die bei der Isolierung bzw. bei der massenhaften Synthese von Substanzen zum Tragen kommen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Biomaterialien in ihre Einzelbestandteile aufzutrennen und diese ohne weitere Tests anzubieten, ähnelt diesbezüglich durchaus der kombinatorischen Chemie: Beide Ansätze beruhen auf der Prämisse, dass sich die Wirkstoffentdeckung nur in begrenztem Maße rational gestalten lässt. Ist im Voraus unklar, welche Moleküle therapeutisch relevante Wirkungen auslösen können, erscheint eine durch die Kombination weniger Einzelschritte beschleunigte Synthese bzw. eine kaum gefilterte Isolierung möglichst vieler Substanzen als plausible Alternative. Das Unternehmen verkauft Naturstoffe folgerichtig ohne Tests, mithin ‚blind', dafür aber in reiner, mit dem Hochdurchsatz-*Screening* kompatibler Form. Aus Sicht von Kunden lassen sich diese Substanzen fast so nutzen, als ob sie synthetischer Herkunft wären. Dies verweist auf eine weitere Parallele zwischen *Combichem* und Naturstoffsammlungen: In beiden Fällen werden Verbindungen isoliert bzw. synthetisiert, um vorerst lediglich in Bibliotheken aufgenommen zu werden. Anschließend stehen sie wie unzählige weitere Verbindungen für das *Screening* und als Ressourcen für Forschungsprojekte zur Verfügung. Bensaude-Vincents Ausführungen zum Grundprinzip der kombinatorischen Chemie lassen sich insofern – abgesehen von der abweichenden Herstellungsweise – auf Naturstoffbibliotheken übertragen:

> Once a route for synthesis has been selected and optimized, in a few steps and a few months thousands of compounds are synthesized with no other purpose than that of storage. The idea is to obtain a ‚library' of substances. Many of them […] prove useless when they are tested against proteins. However, they are stored since the library should contain molecules for every possible protein target, embracing the maximum diversity without redundancy (2007: 299).

Für das Unternehmen stehen ähnliche Zielsetzungen im Vordergrund, vor allem ein hoher *Output* an gebrauchsfertigen Substanzen, die für eine Verwendung bzw. einen Verkauf gelagert werden. Naturstoffe werden dabei stets im Plural gedacht: Bevor einzelne Wirkstoffe bearbeitet werden, bilden ganze Sammlungen wertvolle Ressourcen für die Pharmaforschung, nicht Einzelsubstanzen. Die Gesamtzahl der angebotenen Naturstoffe ist im Vergleich zur Größe kombinatorischer *libraries* verschwindend gering; dafür handelt es sich um eine spezielle Teilmenge von Verbindungen, die vor allem zur Diversifizierung von Bibliotheken durch komplex aufgebaute Moleküle dient, nicht zu deren quantitativem Ausbau. Das Stichwort „maximum diversity without redundancy" passt sogar besser zu Naturstoffsammlungen als zu kombinatorischen Bibliotheken.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Bensaude-Vincent wirft darüber hinaus die Frage auf, inwiefern rationale Überlegungen und intentionales Entwerfen die Gestaltung kombinatorischer *libraries* leiten:

> This represents „rational“ design because of the application of the rules of combinatorials and algorithms of selection. But it is no longer intentional. The combinatorial chemist is like the monkey randomly typing letters with the expectation that a verse of the *Iliad* will come out of these meaningless sequences of characters. It is assumed that all technological or medical questions will find an answer in a library of billions of structures designed by combining and recombining the letters provided by nature. […] Generating variability through combinations and recombinations and then selecting those variants that are useful is a blind and stupid process. The contrast with conventional chemical synthesis is striking. Because it involves creation without design, combinatorial chemistry is hardly an „art“ if we agree that all human arts are characterized by purposes or intentions (ebd.: 299ff.).[115]

Parallelen zum Geschäftsmodell des Unternehmens sind offenkundig: Bei der Isolierung sämtlicher nicht redundanter Naturstoffe sind spezifische Zwecke ebenfalls von marginaler Bedeutung. Intentionalität kommt allenfalls indirekt zum Tragen: Als allgemeines Motiv für die Strategie, konsequent auf in Serie mobilisierte Zufallsmomente zu vertrauen, oder im Zuge der Bemühung, den Zufall zu lenken, um bestimmte Substanzklassen zu gewinnen. Betrachtet man die kombinatorische Chemie aufgrund des Mangels an Intentionen nicht als Kunst bzw. Kunstfertigkeit, betrifft dies die Naturstoffisolierung erst recht; gilt es doch, eine große Diversität an Verbindungen zu *finden* – nicht, sie auf synthetischem Wege *herzustellen*. Zu welcherlei Praktiken metaphorische Bezüge naheliegen, wurde bereits angedeutet; es geht darum, zu suchen, zu sammeln und auszuwählen.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Roald Hoffmann, Träger des Nobelpreises für Chemie: Das Ziel der kombinatorischen Chemie sei es, Moleküle zu *entdecken*, während die chemische Synthese sonst auf die *Konstruktion*

115 Bensaude-Vincents Verständnis von rationalem Design weicht vom üblichen Gebrauch des Begriffs ab (siehe Abschnitt 2.4). Kombinatorische Synthesewege setzen selbstverständlich rationale Kenntnisse voraus, doch beziehen sich diese weniger auf Strukturen von Zielmolekülen oder modellierte Struktur-Funktions-Beziehungen – Überlegungen, die das rationale Design von Wirkstoffen meist leiten – als auf die Planung effizienter Massensynthesen von Molekülen in wenigen Schritten. Rationalität und Intentionalität lassen sich in der Chemie mithin auf verschiedene Art und Weise miteinander verknüpfen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

von Molekülen ausgerichtet sei (vgl. 2001: 3337). Es gebe diverse Möglichkeiten, kombinatorische Synthesen zu planen und zu nutzen, auf jeden Fall sei es aber erforderlich, einzelne Treffer aus einer Vielzahl an Optionen herauszufiltern. Das – voll und ganz auf Naturstoffsammlungen übertragbare – Grundmotiv bleibe stets dasselbe: „But whatever one does, if the process is to work, one has to have many [molecules]" (ebd.). Hoffmanns Artikel, programmatisch mit „Not a Library" betitelt, erhebt angesichts dessen – ungeachtet seiner Bewunderung für den Einfallsreichtum, der für *Combichem* nötig sei – vehement Einspruch gegen die Bezeichnung von Sets kombinatorischer Syntheseprodukte als Bibliotheken: „It's about as far from a library as one can get in this world" (ebd.)! Wie Bensaude-Vincent bemüht er das Bild einer Zufallskombination von Buchstaben, die keinesfalls einer wohlgeordneten Bibliothek gleiche: „The set of all possible molecules or a finite subset thereof, even if we can ‚read' it chemically, is no more a library than the set of all books made of random letter arrangements" (ebd.).[116] Anschließend lässt Hoffmann Denker und Werke aus einigen Jahrtausenden der Kulturgeschichte Revue passieren, um den faszinierenden Charakter zufallsbasierter Kombinationsprozesse zu verdeutlichen – vom *Sefer Jetzirah*, über Ciceros *De Natura Deorum*, Ramon Llull, Athanasius Kircher und Gottfried Wilhelm Leibniz bis zu Jorge Luis Borges' Erzählung „La Biblioteca de Babel" („Die Bibliothek von Babel").

Borges' Kurzgeschichte kann helfen, einige Differenzen und Parallelen zwischen der kombinatorischen Chemie und der Naturstoffisolierung zu beleuchten. Sie handelt von einem Universum, das nichts als eine unendliche Bibliothek ist, deren Bände auf jeweils 410 Seiten alle möglichen Kombinationen von 25 orthografischen Zeichen enthalten: 22 Buchstaben, Komma, Punkt und Leerzeichen (vgl. Borges 1995: 91). Der Erzähler, ein Bibliothekar, durchstreift diese dystopische Welt auf der Suche nach Sinn;

116 Was Hoffmann mit einer Bibliothek assoziiert, verdeutlicht er mit einem emphatischen Bekenntnis zu Bibliotheken als Orten der Bildung und der Weisheit, bebildert mit einem Foto eines altehrwürdigen Lesesaals in der Bibliothek der Universität Salamanca: „Now these were *libraries* […]. They were filled with organized knowledge, with wisdom, with the salacious (to a boy), hidden under the librarian's desk. These true libraries were the work of men and women shaping laughter and tears, defeating entropy" (2001: 3337). Folgerichtig schlägt er für Sets durch *Combichem* synthetisierter Moleküle andere Begriffe vor: „Why the word ‚library' to describe a cleverly made assortment of molecules about to be interrogated in some way? Why not ‚warehouse', or ‚supermarket', or even ‚lottery'" (ebd.: 3339)? Weitere Vorschläge sind „pool", „pot-pourri" und „sortiment" (ebd.: 3339f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

er berichtet von der Verzweiflung darüber, dass irgendwo in dieser Kakofonie aller zufälligen Kombinationen Antworten verborgen sein müssen, sowie von den Deutungen und Reaktionen, welche die Bibliothek im Laufe der Zeit erfahren bzw. hervorgerufen hat. Hoffmann liegt nicht falsch, wenn er diese Erzählung heranzieht, um neben dem Faszinationspotenzial von Kombinationsverfahren die Dilemmata von deren Anwendung in der Pharmaforschung zu illustrieren. Denn die umfassende Kombinatorik chemisch machbarer Reaktionen erzeugt zwangsläufig viel unbrauchbaren Ausschuss. Der sprichwörtliche Heuhaufen wird immer größer, was die Suche nach der Nadel erschwert – so sehr der Spielraum des Herstellbaren ohnehin begrenzt ist und nur Verbindungen produziert werden, deren physikochemische Eigenschaften einem Gebrauch als Wirkstoffe nicht entgegenstehen. Möglichst viele Naturstoffe zu isolieren, unterscheidet sich davon klar: Das utopische Ziel ist ebenso, sämtliche Substanzen zu gewinnen – doch in einem ungleich kleineren Pool an Möglichkeiten, in dem *alle* Optionen *irgendetwas* bewirken. Naturstoffe als Resultate natürlicher Evolutionsprozesse sind nicht unbedingt für spezifische Funktionen optimiert, können aufgrund ihrer Biosynthese durch Lebewesen aber zumindest an irgendwelche Biomoleküle binden, im Gegensatz zu vielen synthetischen Verbindungen (siehe Abschnitt 2.1).

Um ein Bild aufzugreifen, das Bensaude-Vincent verwendet: Der Ansatz des Unternehmens erinnert – im Unterschied zu *Combichem* – nicht an die Erwartung, dass unweigerlich irgendwann Verse aus der Ilias zustande kämen, wenn man Affen lange genug Buchstaben tippen ließe. Ein passenderes Bild sähe wie folgt aus: Unabhängig von ihren Aktivitäten Naturstoffe zu gewinnen, ähnelt der Bemühung, Sätze aus Büchern in allen möglichen Sprachen zusammenzutragen und daraus einen Katalog zu erstellen, aus dem Kunden Versatzstücke für eigene Werke kaufen können. Die Analogie trägt nur zum Teil, da es viel weniger Aufwand bereitet, Sätze aus Büchern zu kopieren als Substanzen aus Biomaterialien zu isolieren; für die genannte Dienstleistung fände sich wohl kein Käufer. Zudem sind bislang nicht beschriebene Naturstoffe seltener als zuvor nicht im selben Wortlaut verfasste Sätze. In anderer Hinsicht wird der Gegensatz zwischen kombinatorischen *libraries* und Naturstoffbibliotheken treffend widergespiegelt: Ein solcher Katalog enthielte mehr oder weniger zufällig gefundene Sätze, die in irgendeiner Sprache bereits geäußert wurden und daher potenziell verständlich sind – und dies, wohlgemerkt, ohne sich mit ihrer Semantik zu befassen. Um Begriffe aus der Naturstoffchemie zu nutzen: Die Sätze wären im Vergleich zu zufälligen Buchstabenkombinationen privilegiert oder prävalidiert. Die Verzweiflung des Bibliothekars aus Borges’ Erzäh-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lung wäre dadurch ein wenig gelindert. *Combichem* entspräche demgegenüber einer zufälligen Kombination von Buchstaben, die allenfalls durch deren Häufigkeit in einer grob umgrenzten Sprachfamilie oder die durchschnittliche Länge eines Satzes gelenkt würde.

Aus diesem Blickwinkel erscheint der Ansatz des Unternehmens als wohl durchdachte und naheliegende Vorgehensweise – was aber nichts daran ändert, dass der Verkauf ungetesteter Naturstoffe ein Nischenangebot ist, das in erster Linie dann gefragt ist, wenn großer Wert auf chemische Diversität gelegt wird. Trotz aller geschilderten Parallelen: Auch isolierte Reinsubstanzen, die *beinahe* so genutzt werden können, als ob sie synthetischer Herkunft wären, weisen einige für Naturstoffe typische Nachteile auf. Viele Pharmafirmen bevorzugen daher synthetisierte Verbindungen, die beim *Screening* garantiert keine Verzögerungen verursachen, und mischen ihren Bibliotheken nur gelegentlich Naturstoffe bei, zumal ihre historisch gewachsenen Sammlungen ohnehin zahlreiche Substanzen enthalten, die durch Naturstoffe inspiriert wurden oder Derivate natürlicher Grundstrukturen darstellen. Um im oben bemühten Bild zu bleiben: Prävalidierte Sätze mögen im Vergleich zu einer Zufallskombination von Buchstaben Vorzüge haben; um daraus Kunstwerke zu machen, liefern sie gleichwohl nicht mehr als erste, potenziell brauchbare Fragmente. Um zum erwünschten Ergebnis zu kommen, sind andere Faktoren mindestens ebenso wichtig. Da die meisten firmeninternen Naturstoffabteilungen in der Pharmaindustrie inzwischen geschlossen worden sind, bieten sich indes Chancen für spezialisierte Anbieter, die auf anderem Wege nicht generierbare, schlechthin nicht antizipierbare Zufallsfunde zugänglich machen – eine Nische, in der ungetestete Naturstoffe auf Nachfrage stoßen, sofern sie als Reinsubstanzen in standardisierten Formaten verfügbar sind.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

4. „Mit Wissenschaft Geld zu verdienen, ist nicht einfach“: Wertschöpfungsprozesse und -strategien in der Naturstoffchemie

Nach einem Interview mit einem für die Wirkstoffentdeckung und -entwicklung zuständigen Medizinalchemiker war ich etwas ratlos und unzufrieden. Ich hatte erwartet, einiges über Laborpraktiken zu erfahren, und war überrascht, dass sich das Gespräch in erster Linie auf geschäftliche, finanzielle und strategische Themen beschränkt hatte, „fast mehr als auf Forschung im engeren Sinne“, wie ich mir unmittelbar danach, spontan und unreflektiert, notierte (Feldnotizen 21.3.2012, P227). In Bezug auf Alltagsroutinen der Forschung war das Gespräch tatsächlich weniger ergiebig als erhofft. Doch hatte mir der Mitarbeiter, wie ich später erkannte, bereits eine Erklärung für diese Schwerpunktsetzung im Gespräch geliefert: „Mit Wissenschaft Geld zu verdienen, ist nicht einfach“ (X2, ebd.). An dieser Aussage ist zweierlei bemerkenswert: Zum einen der Anspruch, dass seine alltäglichen Aktivitäten dem Bereich wissenschaftlicher Forschung angehören, also nicht nur die Anwendung wissenschaftlicher Methoden umfassen; zum anderen die kommerzielle Ausrichtung *sämtlicher* Tätigkeiten, über die wir uns unterhielten. Um zu erläutern, wie Substanzen für Forschungsprojekte ausgewählt werden, bezog sich mein Gesprächspartner nicht umsonst auf diverse Faktoren, die *allesamt* in die Entscheidungsfindung einfließen: die Konkurrenzsituation für Indikationen ebenso wie die Verfügbarkeit von Rohmaterialien, schon bestehende Patente und die Bioaktivität von Verbindungen. Nun ist es keine überraschende Erkenntnis, dass Firmen das Ziel verfolgen, Einkünfte zu erzielen, ob ihre Produkte wissensintensiv sind oder nicht. Zeichnet man die Praktiken nach, durch die Forschungsprozesse zu Produkten gerinnen und Wertschöpfungsstrategien konstituieren, neigen vermeintlich selbstverständliche Grenzziehungen indes zu verwischen, wie in der Einleitung geschildert – Praktiken lassen sich nicht mehr von vornherein in Kategorien wie „wissenschaftlich“ oder „ökonomisch“ einteilen. Lediglich zu konstatieren, *dass* wissenschaftliches Arbeiten immer auch wirtschaftliches Handeln darstellt (vgl. Thicke 2013: 1), ist freilich banal, umso mehr, wenn es um eine Firma geht. Vielmehr gilt es zu beleuchten, *wie* Wissensgenerierung und ökonomische Wertschöpfung artikuliert werden.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wie innig beide Aspekte ineinander verwoben sind, zeigen gelegentliche Streitigkeiten mit Kunden, die sich um divergierende Einschätzungen von Forschungsresultaten drehen. In einem Fall ging es darum, ob das Unternehmen in einem Kooperationsprojekt eine bestimmte Entwicklungsstufe erreicht hatte. Die strittige Frage war, so der Leiter der Forschungsabteilung, ob die im Erfolgsfall anfallende Beteiligung sich auf einen unmodifizierten oder einen bearbeiteten Treffer bezog. Der Partner hatte unter den Naturstoffen des Unternehmens einen *Hit* gefunden und dieses beauftragt, die Substanz zu optimieren. Schon vor dem *Screening* wurde eine Erfolgsbeteiligung vereinbart: 3 % des Verkaufserlöses für unmodifizierte *Hits* und 30 %, wenn, so wörtlich, „daran gearbeitet wurde“, wenn also eine medizinalchemische Optimierung erfolgte (X1, 15.4.2013, P538). Im Vertrag wurden die Bedingungen gewiss präziser definiert, offenbar aber nicht so genau, dass Streit aufgrund abweichender Auslegungen ausgeschlossen war. Letztlich war es trotz der Entwicklung unzähliger Derivate nicht gelungen, die Wirksamkeit des ursprünglichen Treffers zu verbessern. Der Partner nahm dieses Ergebnis zum Anlass, darauf zu beharren, dass die höhere Beteiligung für einen optimierten *Hit* nicht gerechtfertigt sei. Das Unternehmen war anderer Meinung; es war zu Unrecht davon ausgegangen, dass sich alle Beteiligten bezüglich der Voraussetzungen für die verschiedenen Entwicklungsstufen einig waren (vgl. ebd.). Der Streit zeigt, dass geschäftliche Belange und wissenschaftliche Fragen zur Relevanz von Forschungsresultaten kaum zu trennen sind. Handfeste Eigeninteressen mögen beiderseits eine Rolle gespielt haben. Doch ist nicht offensichtlich, was die Optimierung einer Substanz im Detail umfasst; in Erfahrung zu bringen, welche Modifikationen *keine* Verbesserungen darstellen, kann durchaus nützliche Einblicke in Wirksamkeitsprofile und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bieten.

Das Fallbeispiel ist in einer weiteren Hinsicht aufschlussreich: Die Entwicklung des Wirkstoffs war nämlich nicht eingestellt worden. Dass die Optimierung nicht zu den erhofften Ergebnissen führte, bedeutet keineswegs, dass es sich nicht um einen vielversprechenden *Hit* handelte. Auf meine Nachfragen hin hieß es mehrmals, dass es keine Neuigkeiten gebe und damit keinen Grund, den Sachverhalt abschließend zu klären: „Der Partner plant weiterhin, eine klinische Studie zu machen und wird, wenn denn alles gut geht, danach versuchen, das Produkt zu vermarkten“ (X1, 22.9.2013, P543). Später erhielt ich eine ähnliche Auskunft, ergänzt um den Hinweis, dass nur dann eine Beteiligung fällig werde, wenn der Partner überhaupt Verkaufserlöse erziele; Meilensteinzahlungen zum Auftakt klinischer Studien waren nicht vereinbart worden, im Unterschied zu

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

einem anderen Kooperationsprojekt, in dessen Rahmen gerade ein Wirkstoff vor klinischen Studien stand (vgl. X1, 16.1.2015, P563). Der Konflikt bezog sich auf *potenzielle* Erlöse – bislang hatte der Kunde keine Einkünfte erzielt, über deren Aufteilung konkret gestritten werden konnte. Ferner brächte der Partner im Fall erfolgreicher klinischer Studien nicht selbst ein Endprodukt auf den Markt, sondern würde sich seinerseits bemühen, den Wirkstoff weiterzuverkaufen oder auszulizenzieren (vgl. X1, 15.4.2013, P538). Ungewisse Erfolgschancen führen so zu einer gezwungenermaßen spekulativen Zukunftsorientierung. Dies ist nicht untypisch in der Pharmaindustrie, die durch lange Wertschöpfungsketten von der Entdeckung eines Wirkstoffs bis zur Zulassung und Markteinführung einer Arznei sowie hohe Misserfolgsraten gekennzeichnet ist – oft über diverse Akteure und mehrere Jahre hinweg. Dass es mit einem diffusen Potenzial späterer Wertschöpfung handelt, ist dem Unternehmen klar, wie die abschließende Einschätzung meines Gesprächspartners verdeutlicht: „Bisher gibt es aber noch nicht nichts zu verteilen, so dass zurzeit Funkstille herrscht und kein wirklicher gerichtlicher Klärungsbedarf besteht. Mal sehen, wie sich das weiterentwickelt“ (X1, 8.4.2013, P537). Im Folgenden möchte ich die angedeuteten Aspekte vertiefen. Mithilfe welcher Strategien und Prozesse erschließt das Unternehmen Naturstoffe als Grundlage ökonomischer Wertschöpfung?[117] Worin bestehen in diesem Fall die Spezifika bio-basierter Wertschöpfung?

4.1 Forschung als Produktion

Nach dem Pflanzensammeln warnte mich der Mitarbeiter, den ich begleitet hatte, vor überzogenen Erwartungen, dass es ähnlich abwechslungsreich weitergehe: „Das war der spannendste Teil, jetzt wird’s bei jedem Schritt immer langweiliger“ (X1, 9.9.2011, P200). Er hob also hervor, in welchem Maße das Unternehmen die Naturstoffisolierung als Routine betreibt. Ein Professor für pharmazeutische Biologie, mit dem ich mich wenig später unterhielt, sah die Rolle des – ihm persönlich gut bekannten –

117 Dass ökonomische Werte im Vordergrund stehen, impliziert nicht, dass Biomaterialien, Proben, isolierte Substanzen und dabei ermittelte Daten *nur* in dieser Hinsicht wertvoll sein können. Darüber hinaus können davon u. a. die biologische und chemische Grundlagenforschung und der Schutz der Biodiversität profitieren, abgesehen von dem gesundheitlichen Nutzen, den neue Wirkstoffe für PatientInnen haben können, und dem Gebrauchswert der Flora und Fauna für unterschiedlichste Personengruppen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Unternehmens ganz anders. Wir sprachen u. a. über die Herstellung von Taxol in Pflanzenzellkulturen durch die Phyton Biotech GmbH, die ihn schwer beeindruckt hatte: „Ich habe mir das mal angekuckt, das ist riesig, ja! Das ist schon eindrucksvoll, das zu sehen. […] Das ist Produktion, richtig große Fermenter“ (X13, 25.10.2011, P27). Auf meine Frage nach den Differenzen zu dem Unternehmen, um das es mir ging und das, so meine Formulierung, eher „im Handmaßstab“ hantiere, winkte er ab und meinte wohlwollend, aber bestimmt: „Das ist sowas wie ein Forschungsinstitut“ (ebd.). Welche dieser konträren Sichtweisen trifft zu? Forscht das Unternehmen in erster Linie oder produziert es routinemäßig Ergebnisse und Waren? Ich möchte zeigen, dass diese Frage falsch gestellt ist. Es handelt sich nicht um einen Gegensatz, sondern um ein Spannungsverhältnis, angesichts dessen verständlich wird, wie Forschung *als* Produktionsprozess organisiert werden kann, um wissensbasierte Dienstleistungen und Güter zu erzeugen.

Der Einschätzung des für die Strukturaufklärung zuständigen Mitarbeiters zufolge überlagern sich beide Seiten: Auf meine Frage, ob er seine Arbeit als Forschung oder als Produktion sehe, antwortete er: „Naja, beides / beides ungefähr. Also natürlich für das Geschäftliche ist es eher Produktion von Substanzen, und für mich ist [ein] großer Teil Forschung“ (X12, 16.1.2012, P19). Seine Rolle als Forscher führte er darauf zurück, dass er jeden Tag etwas Neues lerne; kein NMR-Spektrum gleiche dem anderen (vgl. ebd.). Forschung und Produktion sind im Fall des Unternehmens dabei auf eine Art und Weise artikuliert, die sich doppelt abgrenzen lässt: Von der universitären Naturstoffforschung wie auch von der Herstellung von Extrakten oder Substanzen im großen Maßstab. Der Kontrast zur Phyton GmbH sticht ins Auge: Phyton produziert mithilfe eines hochgradig spezialisierten Verfahrens jährlich etwa 1000kg Taxol, immerhin mehr als ein Drittel der weltweiten Nachfrage.[118] Darüber hinaus entwickelt Phyton im Kundenauftrag Verfahren für die Fermentation anderer Pflanzenzellen. Stets ist das Ziel, einzelne Substanzen in großer Quantität zu produzieren. Für das Unternehmen kommt dies nicht infrage; höchstens entwirft es Isolierungs- oder Extraktionsverfahren, mithilfe derer Kunden selbst größere Mengen herstellen können. Die angebotenen Naturstoffe sind Ressourcen für die Forschung; ihre Wirkungen und Anwendungsgebiete sind noch unbekannt. Vor jeglicher endgültigen Nutzung *bedürfen* sie weiterer Forschung – im Gegensatz zu den Substanzen, die Phyton gerade deshalb im industriellen Maßstab produziert, weil ihr therapeutischer

118 Siehe https://phytonbiotech.com/apis/paclitaxel/ (5.2.2018).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Einsatz bereits etabliert ist. Die Produkte des Unternehmens bestehen demgegenüber aus Forschungsdaten und deren materiellen Substraten; es geht in erster Linie um neue Substanzen und Wirkungen. Die hergestellten und angebotenen Materialmengen orientieren sich an dieser Anforderung.

Daraus folgt allerdings nicht, dass die Tätigkeiten des Unternehmens denjenigen eines universitären Instituts glichen. Der typische *Output* unterscheidet sich deutlich: Akademische Veröffentlichungen zu Naturstoffen, die aus dieser oder jener Spezies isoliert wurden, finden sich in der Fachliteratur *en masse*. Schwerpunkte werden z. B. nach taxonomischen Familien oder überlieferten Anwendungen von Pflanzen bzw. nach Substanzklasse oder angestrebter Wirkung gesetzt. Egal, worauf fokussiert wird: Patente werden äußerst selten angemeldet, wie mir eine an der Universität tätige Naturstoffforscherin berichtete: „[I]rgendwie ist es meistens doch so, dass es eher dabei bleibt: Wir publizieren das ordentlich und dann haben wir auch unseren Nutzen davon" (X22, 20.9.2011, P21). Publikationen sind das Hauptziel der universitären Forschung und der Maßstab, anhand dessen ihre Qualität beurteilt wird. Geld ist mit Veröffentlichungen zu neuen Substanzen im Normalfall nicht zu verdienen, abgesehen von dem Beitrag, den Publikationen zur Sicherung akademischer Reputation und damit – indirekt – auch finanzieller Mittel leisten.[119] Der kommerzielle Wert publizierter Naturstoffe leidet oft darunter, dass sie für

119 Selbst dann, wenn universitäre ForscherInnen Patente auf Naturstoffe einreichen, gelingt es nur selten, davon finanziell zu profitieren. Meist ist der Abgrund zwischen dem Entwicklungsgrad, der an der Universität erreicht wird, und den Anforderungen der Industrie zu groß, wie eine Biologin erklärte, die in einer öffentlichen Patentverwertungsagentur gearbeitet hatte und nun für ein Forschungsnetzwerk tätig war, das bei der Anwendung von Ergebnissen behilflich sein sollte: „[I]ch hatte auch [mal] einen Naturstoff von einem Erfinder und hatte dann auch versucht, das an den Mann zu bringen, und […] ich dachte, die würden mir die Füße küssen, und ähm, nö, also, das ist nicht so gelaufen! […] Ich hatte viel zu wenig Daten von dem. Man unterscheidet ja zwischen *proof of principle* und *proof of concept*. *Proof of principle* ist: Ich mache zweimal den Versuch und beide Male, mit eindeutiger Statistik und so weiter, hat es funktioniert. An der Stelle publiziert ein Wissenschaftler. […] [A]n der Stelle kommen die zu den Patentverwertungsagenturen und dann muss man irgendwas draus machen, also muss man eine Entscheidung treffen, ist da Potential dahinter oder nicht. Im Grunde dauert die Sache nochmal drei Jahre, bis die die richtigen Daten zusammenhaben, dass die Industrie sich wirklich dafür interessiert / weil die haben dann so ein Set an Sachen, die sie sofort abfragen, Toxikologie, und Mengen und so weiter. Da ist, jedenfalls bei den Erfindungen, die ich so kennen gelernt habe, immer der große Bruch drin" (X23, 24.5.2011, P29). Für

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Dritte eingeschränkt oder gar nicht verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.2); meist isolieren ForscherInnen Naturstoffe selbst, statt sie zu kaufen oder – gegen Bezahlung oder *pro bono* – weiterzugeben (vgl. Pauli u. a. 2012: 1244ff.). Interessenten aus der Industrie bleibt nur, die publizierten Substanzen selbst zu gewinnen, sofern sie nicht auf das Wohlwollen der AutorInnen angewiesen sein wollen. Über das Unternehmen kann im Gegensatz dazu eine große Zahl an Naturstoffen mit geklärter Molekülstruktur bestellt werden; ohne zusätzlichen Aufwand für Recherche oder Kontaktaufnahme, aus einer Hand und in standardisierter Qualität. Ohne Information zu ihrer Bioaktivität gestatten sie nur unvollständige Schlüsse hinsichtlich ihrer Eigenschaften, doch sind allgemeingültige Aussagen in dieser frühen Phase noch nebensächlich, wie auch in anderen datenintensiven Forschungskonstellationen (vgl. Leonelli 2015: 814f.).

Die Schwierigkeiten, die es bereiten kann, mit Wissenschaft Geld zu verdienen, hängen nicht nur mit den jeweils anvisierten Endprodukten – z. B. Publikationen oder Naturstoffbibliotheken – zusammen. Ebenso maßgeblich ist, *wie* diese *erzeugt* werden. Ethnologisches Interesse an wissenschaftlicher Forschung gilt nicht umsonst Praktiken und deren soziomaterieller Organisation, also, wie Stefan Beck betont, „nicht abstraktem Wissen als *Bestands*form, sondern Wissen in seiner *Tätigkeits*form, als *praktischem Wissen* […]. Wissensarbeit ist aus dieser Perspektive stets praktisches Tun – allerdings in hochgradig kontrollierten und methodologisch reflektierten Umgebungen“ (2012: 27 & 36).[120] Besonders hilfreich ist diese Sichtweise dann, wenn es um Wissenspraktiken geht, die Teil von Produktionsprozessen sind; mithin um „Science as Labor“, um den Titel einer historiografisch-philosophischen Abhandlung von Wolfgang Lefèvre aufzugreifen (2005). Aus diesem Blickwinkel treten die Konturen der Tätigkeiten des Unternehmens klar hervor: Was die Zahl der MitarbeiterInnen und die je

---

die Entwicklung von Wirkstoffen gebe es kaum Fördergelder; gefördert werde in erster Linie Grundlagenforschung; sie fuhr fort: „[W]enn man auf der anderen Seite sagt: ‚So, jetzt müsste das in die Produktentwicklung gehen‘, dann gucken alle auf die Industrie und sagen: ‚Naja, jetzt seid ihr gefragt, jetzt dürft ihr investieren‘. Da sagt ein Unternehmen: ‚Na, worin soll ich denn hier investieren, wenn ich noch nicht einmal weiß, ob dieses Ding sofort die Mäuse killt? Warum soll ich dann dafür zahlen?‘ […] Diese Lücke ist da, und die ist nicht finanziert, und da gibt es auch kein strategisches Konzept bisher“ (ebd.).

120 Beck leitet diese „ethnografische Sicht auf Wissenspraktiken“ von John Dewey her: „Dewey ging es nicht um Wissen als mentale Bevorratung und die als unproblematisch erachtete Anwendung dieser Wahrheiten, sondern um Wissen als Aspekt von Handeln, eingebunden in konkretes Tätig-Sein in der Welt“ (2012: 37).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Substanz isolierten Mengen betrifft, mag es einem mittelgroßen universitären Institut ähneln – doch mitnichten hinsichtlich der Art und Weise, wie Wissen generiert wird. Biomaterialien werden vielmehr in einem richtiggehenden Produktionsprozess aufgetrennt und analysiert. Dieser Prozess ist arbeitsteilig organisiert, auf einen hohen Durchsatz ausgerichtet und in hohem Maße standardisiert; Aufgaben, die an einer Universität eine einzelne Person oder Arbeitsgruppe übernimmt, sind über mehrere Abteilungen verteilt. Der Leiter der Forschungsabteilung bezeichnete diese Vorgehensweise als Fließbandarbeit und grenzte sie vom universitären Umfeld ab:

> X1: Bei uns ist dieser Prozess […] wirklich […] mehr oder weniger Fließbandarbeit, was nach einzelnen Schritten halt abläuft, die zum Teil auch durchaus anspruchsvoll sind, aber es ist immer derselbe Prozess mehr oder weniger, der auf unterschiedliche Materialien angewendet wird. Und das ist, so wie ich das jedenfalls kenne, an der Uni nicht so, weil da auch diese Arbeitsteilung nicht da ist, da bearbeitet jemand halt seine Pflanze von vorne bis hinten, baut die im Gewächshaus an und extrahiert sie und trennt sie / […] macht alles Mögliche damit / […] [H]ier ist es halt anders, hier sind es doch schon unterschiedliche Abteilungen (X1, 25.8.2011, P41).

Die einzelnen Beschäftigten überblicken keineswegs den gesamten Ablauf. Bei vielen Schritten müssen sie nicht einmal vor Augen haben, welcherlei Proben sie gerade bearbeiten:

> X1: [D]ie erste Abteilung extrahiert halt, [sagen wir mal,] 50 Pflanzen am Tag, und gibt sie dann in die nächste Abteilung, die halt die entsprechende Analytik macht, und die sagt: „Von den drei Pflanzen brauchen wir halt 50 Gramm“ […], dann wird das gemacht, und dann geht der große Extrakt wieder zur nächsten Abteilung, wo er wieder aufgetrennt wird, und dann kommen die isolierten Substanzen raus, die gehen dann wieder in die nächste Abteilung, wo die entsprechende Analytik gemacht wird. Und irgendwann am Ende kriegt's halt der, der die Struktur aufklärt. Und der […] sieht die Substanz zum Beispiel auch nie, der weiß nicht, ob die rot oder grün oder weiß ist, der sieht nur die analytischen Daten dazu. Und die Substanz selber landet dann im Kühlschrank und die Struktur kommt dann irgendwann in die Datenbank und wird von Pharmafirma XY bestellt. Und so ist da […] kein so direkter Bezug zu den Materialien da. Wenn man jetzt wirklich lange im Gewächshaus saß und die kleinen Würzelchen von der großen Pflanze abgepuhlt hat, hat man irgendwie, glaube ich, ein anderes Verhältnis zu den Substanzen, die dann am Ende rauskommen,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> weiß dann vielleicht auch eher, wie viel Arbeit da in welcher Abteilung da dahinter denn steckt (ebd.).

Die – in dieser Beschreibung wie in den alltäglichen Abläufen – seriell gereihten Teilschritte bedingen, wie ein Kollege unterstrich, dass sich die MitarbeiterInnen aufeinander verlassen müssen; Erfahrung mit Verfahren und Instrumenten wie auch in der Zusammenarbeit miteinander sei unerlässlich (vgl. X3, 10.2.2012, P93). Eine „*orchestral[e] Einübung*“, wie sie Fleck zur Etablierung üblicherweise „von einem Ensemble ausgeführt[er]“ Verfahren als notwendig ansieht, mag nicht erforderlich sein; der routinierte Gebrauch physikalischer Analyse- und Trennungsinstrumente hängt – darin besteht ihr Hauptvorzug (siehe Abschnitt 3.3.2) – weniger von Geschick und Fingerspitzengefühl ab als die damals neuartigen serologischen Reaktionen, auf die sich Fleck bezieht (2006: 127). Gleichwohl ist eine enge Abstimmung zwischen den oft auf einzelne Apparate und Methoden spezialisierten KollegInnen unverzichtbar (vgl. Pickering 2001: 172f.).

Robust wird diese Vorgehensweise durch ihre weitgehende Standardisierung. Nicht nur die einzelnen Analyseschritte sind durch detaillierte Protokolle geregelt; die Trennschärfe und die angestrebte Genauigkeit sind ebenso standardisiert. Absolute Fehlerfreiheit und Präzision stehen dabei nicht im Vordergrund. Ein zuverlässiges und trotzdem schnelles Funktionieren des gesamten Prozesses geht stattdessen mit einer Art Selbstbeschränkung einher: Fraktionen werden nicht so weit gereinigt, Strukturen nicht so genau bestimmt, wie es die verfügbaren Instrumente und durchgeführten Analyseschritte grundsätzlich zuließen. Das Ziel ist, so detailliert zu arbeiten, wie es Standardprozesse, die auf einen hohen *Output* ausgerichtet sind, erlauben. Das Wissen zu den isolierten Verbindungen bleibt absichtlich unvollständig, die angebotenen Produkte gewissermaßen unfertig. Der für die NMR-Spektroskopie zuständige Kollege erläuterte diese enge Fokussierung wie folgt, erneut im Vergleich zur akademischen Forschung:

> X12: [I]ch weiß, dass wir hier mehr trennen und isolieren, allerdings gehen wir auch nicht so ins Detail wie an der Uni. An der Uni würden wir jetzt bei jeder Struktur wahrscheinlich die Stereochemie da klären, also die räumliche Anordnung zu den Verbindungen, was bei uns ja eher [selten der Fall ist] (X12, 16.1.2012, P19).

Statt präzisen Einzelresultaten hat ein hoher Durchsatz Priorität. Um den Trennungsprozess nicht auszubremsen, wird eine nicht im Detail quantifizierbare Fehlerquote in Kauf genommen. Es handle sich eben um „Fließ-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bandarbeit", wie der Leiter der Forschungsabteilung wiederholt betonte; Kompromisse seien unvermeidbar:

> X1: Es ist halt ein, sage ich mal, Produktionsprozess […]. [D]as ist ja auch bei den Trennungen so, das wird dir sicherlich auch aufgefallen sein, dass da nicht jeder *Peak*, der aufgefangen wird, eine Reinsubstanz ist, sondern da sind dann eben auch Gemische dabei. Und wir leben auch damit, dass es einen gewissen, naja, Ausschuss durch Fehlinterpretationen gibt. […] Sowas wird vorkommen und da müssen wir natürlich hinterher sein, dass es möglichst minimiert wird. Na, aber das ist nicht 100-prozentig zu verhindern, damit muss man leben (X1, 2.2.2012, P37).

Wie dieser Standardprozess seine aktuelle Form angenommen hat, lässt sich nicht ohne Weiteres nachvollziehen. Auch langjährige MitarbeiterInnen konnten nicht im Detail darlegen, wie sich der Ansatz im Laufe der Zeit entwickelt hatte. Beinahe erinnert dies an Flecks Schlüsse zur Entstehung der Wassermann-Reaktion: Fleck zeichnet die „technische[n] Griffe, Modifikationen und Kombinationen" nach, welche sich im Nachhinein als zentral erwiesen, und folgert: „Schließlich entstand ein Wissensgebäude, das eigentlich von Niemandem geahnt und beabsichtigt wurde, ja eigentlich gegen das Ahnen und die Absicht der Einzelnen" (2006: 91). Flecks Gedanken können nicht in vollem Umfang auf mein Fallbeispiel übertragen werden; das Erkenntnisinteresse des Unternehmens ist im Vergleich zu den Experimenten, die Fleck betrachtet, auf eine enge Bandbreite an Ergebnissen beschränkt, zumal industrieweite Standardverfahren und handelsübliche Analyseinstrumente eigenständigem Basteln klare Grenzen setzen. Dennoch deuten manche Aussagen meiner GesprächspartnerInnen in eine Richtung, die Flecks Überlegungen nicht unähnlich ist. Nachdem er einen Entwurf meiner Ausführungen gelesen hatte, meinte ein Mitarbeiter z. B.: „Teilweise sehe ich meine Arbeit jetzt in einem ganz anderen Licht. Es scheint viel mehr System und Strategie dahinter zu stecken, als mir bewusst war" (X1, 25.10.2015, P566). Wie viel *Understatement* auch immer in dieser Einschätzung mitschwingen mag: Es spricht viel dafür, dass sich der inzwischen hochgradig standardisierte Prozess herauskristallisiert hat, ohne dass vorab beschlossen wurde, auf genau diese Weise vorzugehen. Verfahren, die zu zentralen Elementen des firmeninternen Prozesses geworden sind, mögen anfangs als unspektakuläre Kniffe gesehen worden sein, die sich im Alltag bewährt hatten; nun sind sie zu mehr oder weniger festen Standards geronnen und kaum noch zu ändern (vgl. Timmermans und Epstein 2010: 75ff.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Vor diesem Hintergrund überrascht es keineswegs, dass nicht völlig klar ist, wie zuverlässig der Trennungsprozess funktioniert und wie er verbessert werden könnte. Fehler fallen bisweilen nur durch Zufall auf, wie Anekdoten aus meiner Feldforschung zeigen. So bemerkte ein Mitarbeiter bei der Auswertung von Chromatogrammen, dass die kanadische Goldrute – die wir in der Annahme gesammelt hatten, dass es sich um eine neue Pflanze handelte – schon vorrätig war: Die Chromatogramme zweier Biomaterialien waren zufällig am selben Tag auf seinem Schreibtisch gelandet; da sich die *Peaks* stark ähnelten, wurde er stutzig, sah nach der Spezies und bemerkte den Fehler. In Anbetracht der vielen Chromatogramme, die er jeden Tag durchsehe, wären ihm die ähnlichen *Peaks* nach eigener Aussage gewiss nicht aufgefallen, wenn er sie nicht kurz hintereinander zu Gesicht bekommen hätte (vgl. X11, 1.12.2011, P166 & P171). Diese Unachtsamkeit bei der Auswahl einer Pflanze hätte im schlimmsten Fall doppelte Arbeit verursacht. Gleichwohl können Fehler während der Trennung auch potenziell schwerwiegende, teils irreversible Folgen haben, wie die folgende Anekdote nahelegt: Von den Materialien des Pfaffenhütchens, die wir gesammelt hatten, sollten zunächst nur die Früchte bearbeitet werden; stattdessen wurden aber Zweige und Blätter aufgetrennt. Dies fiel erst auf, als ich nachfragte, was aus ‚meinen‘ Proben geworden sei. Die anderen Teile der Pflanze enthielten überraschend viele Substanzen, insofern war die Verwechslung auf den ersten Blick nicht zu gravierend (vgl. X1, 11.11.2011, P63). Doch hätte ich nicht gefragt, wären die Früchte vielleicht niemals getrennt worden – ohne, dass es jemand bemerkt hätte. Aufgrund der Spezialisierung der Beschäftigten auf einzelne Schritte verfolgt niemand, welche Verbindungen aus einem Biomaterial isoliert werden, sofern dies nicht spezifische Projektziele erforderlich machen. Im Normalfall hat niemand einen vollständigen Überblick:

> X1: Das ist natürlich ein Problem! Du hast jetzt ja den ganzen Prozess mitverfolgt und, naja, es ist eben nicht so, dass einer (...) den Gesamtüberblick hat, normalerweise nicht. Und wenn da halt so ein Fehler passiert, dass da irgendwo ein Zahlendreher im Extremfall drin / […] Man denkt dann eben am Ende, man hat das und das analysiert und da ist halt nichts bei rausgekommen im Zweifelsfall. Ja, da fällt möglicherweise Einiges hier unter den Tisch (X1, 2.2.2012, P37)!

Die Aufgabe, den Überblick zu behalten, lässt sich nicht leicht zu einem Routinebestandteil arbeitsteiliger Prozesse machen. Liegt die Priorität darauf, zügig viele Naturstoffe zu isolieren, gibt es freilich keine Alternative zu dieser Vorgehensweise. Daraus resultiert eine gewisse Starrheit: Trotz al-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ler Zweifel an der Zuverlässigkeit des Trennungsprozesses fällt es schwer, diesen grundlegend zu modifizieren. Wie mein Gesprächspartner im Anschluss an die obige Aussage fortfuhr, betrifft dies sämtliche Schritte:

> X1: [D]as [ist] ein geschliffener Prozess, der relativ lange schon relativ unverändert läuft, und wir sind jetzt gerade dabei, das alles mal auf den Prüfstand zu stellen. […] [W]ir versuchen uns jetzt schon zu überlegen, ob da nicht an vielen Stellen das Verfahren doch anders laufen müsste, um mehr rauszubekommen.
> I: Mehr Substanzen oder höhere Ausbeute?
> X1: Beides, mehr Substanzen und höhere Ausbeuten. [...] [D]a gibt's unendlich viele Fehlerquellen, da müssen wir halt schon sehen, dass man das verbessert. Und dass man eben da mehr aus den Materialien, die man ja eben auch voll Mühe besorgt, extrahiert, fermentiert, dass man da eben das Optimum rausbekommt, und das ist in vielen Fällen halt nicht so (ebd.)!

Um Verfahren optimieren zu können, muss man Schwachstellen zunächst erkennen, was jedoch nicht leichtfällt:

> X1: [E]s sind überall kleine Beiträge wahrscheinlich. […] [B]isher haben wir noch keinen […] Superknackpunkt [gefunden]! […] [E]s ist eben nicht so, dass ein Schritt bisher so völlig falsch gemacht wird, und wenn wir den richtig machen, dann finden wir halt 80 % statt 20 %. Und es ist ja auch nicht immer so. Bei manchen Extrakten findet man halt viel mehr als bei anderen, und da muss man schon sehen, woran das liegt, da muss schon Optimierung gemacht werden. Und da stellen wir immer wieder fest, wie schwierig das ist, doch bestimmte Teile des Prozesses zu ändern! Weil es eben doch so eingefahren ist (ebd.).

Selbst dann, wenn klar wäre, welche Änderungen nötig sind, und diese sich gegen alle Trägheit etablierter Routinen durchsetzen ließen: Standardisierte Analyse- und Reinigungsverfahren sind nie für alle Biomaterialien gleichermaßen geeignet; sie für jeden Einzelfall anzupassen, wäre aber zu zeitaufwendig. Bei der Trennung stehen vier Verfahren zur Auswahl, die sich vor allem hinsichtlich der verwendeten Träger- und Laufmittel sowie deren zeitlichen Gradienten unterscheiden. Darüber hinaus wird normalerweise keine Anpassung vorgenommen. Sofern der Standardprozess ausreichend verlässlich einen Großteil der Inhaltsstoffe der meisten Proben identifiziert, wird in Kauf genommen, dass er nicht für alle ideal ist: „Man will ein Verfahren haben, was einigermaßen standardisierbar ist und […]

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

eben nicht [eines, das] zum 100-prozentigen Ergebnis führt“ (ebd.). Wenn mein Gesprächspartner von „Optimierung“ sprach, bezog er sich dabei auf den *gesamten* Prozess. Verfahrensoptimierungen in der universitären Naturstoffchemie seien demgegenüber stark auf den Einzelfall fokussiert:

> X1: Das ist sicherlich bei uns auch ein Unterschied in der Herangehensweise verglichen mit Universitäten, wo sich vielleicht einer seine ganze Doktorarbeit mit einer einzigen Pflanze beschäftigt, da hat der ein ganzes Interesse daran /
> I: Und hat viel mehr Zeit, Fehler auszuschließen und nochmal zu probieren und so?
> X1: Da ist halt viel mehr Optimierungsarbeit drin als bei uns. Bei uns wird doch vieles über ein Standardkamm-Verfahren geschert (ebd.).

Um Präzision und Ausbeute der Trennung weiter zu verbessern, wäre, so befürchtete er, ein unverhältnismäßig großer Aufwand nötig, der zulasten des Durchsatzes ginge oder die Kosten ansteigen ließe:

> X1: Wir bilden uns zumindest ein, dass es in der Summe effektiver ist, dass man eben mit einem gewissen Aufwand ein gewisses Ergebnis bekommt. Man kann jetzt den Aufwand wesentlich steigern und […] die Ergebnisse werden etwas besser. […] [E]s gibt immer solche Faustregeln mit, weiß nicht, 20 % des Aufwands erreicht man 80 % des Ergebnisses, und wenn man eben noch mehr Aufwand reinsteckt, dann wird das Ergebnis eben nur ein bisschen [besser] […]. Da muss man eben das Optimum finden, das ist natürlich immer eine Gratwanderung (ebd.)!

Nicht nur Verfahren, die explizit standardisiert wurden, können – wie es oben heißt – „eingefahren“ sein. Nicht jedes Detail arbeitsteiliger Kooperationsvorgänge oder persönlich eingeübter Handgriffe lässt sich standardisieren. Besser gesagt: Aller Standardisierung zum Trotz klafft stets eine Lücke zwischen Protokollen und der Ausführung der entsprechenden Aufgaben bzw. dem Know-how, das jener zugrunde liegt (vgl. Lynch 2001: 148). Individuell wie kollektiv choreografierte Routinen helfen angesichts dessen, mit alltäglichen Spannungen oder sich widerstrebenden Anforderungen umzugehen, und können über spontane Improvisation hinaus zu mehr oder weniger stabilen Mustern gerinnen. So beschwerte sich der für die Extraktion verantwortliche Mitarbeiter über das Durcheinander, das mitunter bei seinen Arbeitsanweisungen herrsche: Manchmal müsse er halb getrocknete oder nur zum Teil gewogene Proben liegen lassen, wenn es für lukrative Aufträge dringend nötig sei, sich zuerst um andere Materia-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lien zu kümmern. Um auch unter Zeitdruck keine Fehler zu begehen – z. B. Etiketten falsch aufzukleben oder Daten in die falsche Tabellenspalte einzutippen –, hatte er seine eigene Routine entwickelt; u. a. führte er einige Schritte immer in derselben Reihenfolge aus, z. B. die Etikettierung, das Ablesen von Messwerten und Eintragungen in Datenbanken (vgl. X6, 9.11.2011, P121f.).

Vorgänge, welche die Koordination der Zusammenarbeit betreffen, können ebenfalls „eingefahren" sein; auch solche, die offenkundig mit Reibungsverlusten oder zusätzlichem Aufwand einhergehen. So wird das weitere Vorgehen in vielen Fällen gleichsam doppelt abgestimmt: Ergebnisse eines Analyseverfahrens mitsamt den Anweisungen für die nächste Abteilung werden oft digital *und* auf Papier mitgeteilt – über ausgedruckte Tabellen oder Spektren, teils mit von Hand markierten Details, die in Klarsichtfolien gebündelt weitergereicht werden (siehe Abb. 5, 6 und 7), und parallel dazu über beinahe deckungsgleiche Schritte am Computer, meist über Datenbanken bzw. Makros in gemeinsam bearbeiteten Excel-Tabellen. KollegInnen, die nicht nur am Bildschirm oder auf Papier arbeiten, sondern für die Analyse oder Reinigung von Proben zuständig sind, bekommen – zusätzlich zu ausgedruckten und digital verfügbaren Daten – zudem Kartons voller kleiner Röhrchen in dafür vorgesehene Regalfächer oder Kühlschränke gestellt; manchmal, erneut zum Ärger des oben genannten Mitarbeiters, auch mitten auf ihren Schreibtisch (vgl. X6, 9.11.2011, P101 & P120ff). Das Nebeneinander von *paper work* und digitaler Bearbeitung in arbeitsteiligen Wissenspraktiken überrascht dabei nicht. Beck zufolge belegen zahlreiche ethnografische Studien die „hartnäckige Präsenz, die Papier – trotz aller Bemühungen, die ‚papierlose' Büroarbeit durchzusetzen – im Rahmen kollaborativer Arbeitspraktiken" behalten habe (2012: 33).[121] Er führt dies darauf zurück, dass „Papier […] für Wissenspraktiken eine unproblematisch zuhandene Umgebung für direkte und indirekte Kollaborationen zur Verfügung" stelle, sozusagen „eine *transparente*, das heißt keine Aufmerksamkeit erfordernde *Infrastruktur*" (ebd.).[122] Zudem ist der im Vergleich zu digital einsehbaren Datenpaketen markan-

121 Zum Nebeneinander von Bildschirm- und Papierarbeit im Alltag der Flugsicherung siehe Potthast (2009). Einen systematischen Überblick zu den „epistemischen[n] Effekte[n]", welche *paper technologies* in der Wissensgeschichte gezeitigt haben und weiterhin evozieren können, liefern die Medizinhistoriker Volker Hess und Andrew Mendelsohn (2013: 2).

122 Ohne genau auf die Gründe einzugehen, bestätigten mehrere MitarbeiterInnen diese Einschätzung, obgleich sie sich vor allem auf *individuelle* Analyse- und Auswahltätigkeiten bezogen. Auf Papier, so der Tenor einiger Aussagen, falle es

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

te Appellcharakter ganzer Stapel von Papier nicht zu unterschätzen. Diese Ansicht vertraten einige meiner GesprächspartnerInnen: „[I]ch finde, man sieht auch eher, dass man was zu tun hat, wenn da ein Stapel mit Mappen liegt, als wenn man weiß, ich habe eine Liste auf dem Computer, die kriegt man eher weggedrückt (lacht)“ (X1, 2.2.2012, P37)! Dennoch wurde die Doppelung von auf Papier und digital verzeichneten Anweisungen stets als verbesserungswürdiger Aspekt genannt, wenn es um die Koordination der Zusammenarbeit ging.

Die geschilderte Art und Weise, Aufgaben zwischen Abteilungen abzustimmen, legt nahe, dass die einzelnen Schritte eher lose miteinander synchronisiert sind. Wenn „Kulturtechniken der Synchronisation“ dazu dienen, Einigkeit über den zeitlichen Ablauf und die Reihung von Ereignissen herzustellen, wie die Kulturwissenschaftler Christian Kassung und Thomas Macho erläutern (2013: 10), findet sich diese Funktion hier auf ein Mindestmaß reduziert. Eine präzise Taktung von Gleichzeitigkeit und Ungleichzeitigkeit ist unnötig, wenn es lediglich darum geht, einen Schritt nach dem anderen auszuführen (vgl. ebd.: 15).[123] Proben werden in der Reihenfolge ihres Eingangs abgearbeitet, sofern nicht manche aus Gründen der Dringlichkeit vorgezogen werden. Taktgebend sind die unerledigten Aufgaben – ob ausgedruckte Spektren bzw. Tabellen oder Einträge in einer Datenbank darauf verweisen.

Dass diese lose Form der zeitlichen Abstimmung nichtsdestotrotz zu brauchbaren Resultaten führt, geht auf zweierlei Faktoren zurück: Zum einen steht die Reihenfolge der Schritte von vornherein fest. Im Hinblick auf deren *Sequenz* gibt es keinerlei Ambivalenz; die Rede von einem fließ-

---

oft leichter, sich einen Überblick über Resultate zu verschaffen und zu entscheiden: „Manche Sachen sind auch einfach auf Papier einfacher zu erfassen! […] [D]ass die eben mit den unterschiedlichen [Text-]Markern markiert werden, die *Peaks* im Chromatogramm, […] das wird dann zwar in die Excel-Tabelle nachher übertragen, aber der erste Schritt ist eben doch einfacher, das auf dem Papier zu markieren. […] Auf Papier ist es einfach technisch noch leichter“ (X1, 2.2.2012, P37). Papier ist zudem ein beliebtes Arbeitsmaterial für Skizzen bei anspruchsvollen Schritten, die viel Herumrätseln erfordern; den für die Strukturaufklärung zuständigen Mitarbeiter sah ich wieder und wieder Strukturelemente auf Papier zeichnen und ausradieren (vgl. Feldnotizen 10.1.2012, P245).

123 *Innerhalb* mancher Analyseverfahren spielt die präzise Synchronisation von Ereignissen indes eine zentrale Rolle. In der Flüssigchromatografie werden Fraktionen z. B. explizit nach ihrer Retentionszeit unterteilt, über diese identifiziert sowie mit standardisierten Referenzsubstanzen abgeglichen, deren Retentionszeiten bekannt sind. Eine ungenügend synchronisierte chromatografische Trennung ist aus analytischer Sicht wertlos.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bandartigen Produktionsprozess ist nicht nur metaphorisch zu verstehen. Zum anderen lässt sich die Bearbeitung der Proben vorübergehend unterbrechen, ohne dass deren Qualität darunter litte. Im Normalfall degradieren Extrakte, Fraktionen oder Feintrennungen – ob getrocknet in Glasröhrchen, in Flüssigkeiten gelöst oder mit pulverigen Trägerchemikalien vermengt – nicht allzu schnell und können problemlos eine Weile in einem Regal oder Kühlschrank stehen, bis sich die zuständigen KollegInnen ihrer annehmen. Der Umgang mit ‚meinen' Pflanzen veranschaulicht, wie der Trennungsprozess gemeinhin zeitlich strukturiert ist: Von der Extraktion bis zur Strukturaufklärung vergingen etwas mehr als zwei Monate; eine, wie mir versichert wurde, gewöhnliche Zeitspanne. Hätten die Beschäftigten in ihren normalen Arbeitszeiten und im herkömmlichen Tempo *ausschließlich* an diesen Proben gearbeitet, wären es ein bis zwei Wochen gewesen; wenn also zwischen den einzelnen Schritten keine Wartezeit vergangen wäre, abgesehen von der Zeitspanne, die z. B. Extrakte ruhen müssen, damit sich alle Verbindungen lösen. Bei großer Dringlichkeit kann der Prozess noch etwas beschleunigt werden, insbesondere bei Aufträgen, in deren Rahmen das anfängliche *Profiling* wegfällt, wenn die zu trennenden Biomaterialien schon feststehen. Der übliche Rhythmus aus zwischenzeitlichem Stillstand und auf einzelne Tage und Stunden gestauchten Bearbeitungsphasen ist dabei kein Umstand, der aus der begrenzten Zahl an Angestellten oder Instrumenten resultiert. Vielmehr spiegelt er ein zentrales Merkmal des Geschäftsmodells wider: Dieses ist darauf ausgerichtet, die Vergänglichkeit von Lebewesen und Biomaterialien zu überwinden. In erster Linie gilt dies für die fertigen Produkte, mit Abstrichen aber schon während des Trennungsprozesses.

Nimmt man das Bild der an ein – zwischendurch stillstehendes – Fließband erinnernden Koordination der Zusammenarbeit ernst, liegen auf metaphorischer Ebene Bezüge zum Begriff der „Entscheidungskorridore" nahe. Ortmann führt diesen ein, um zu verdeutlichen, wie eng umgrenzt die Möglichkeiten sein können, gezielt auf organisatorische Strukturen und Prozesse Einfluss zu nehmen (1995: 37ff.):

> Der Korridor kann kaum verlassen werden, weil er durch hohe Barrieren begrenzt wird. Sie bestehen aus […] organisationalen und technologischen Präjudizien, aus nackten ökonomischen Nötigungen, aus Fortschrittsgläubigkeit, aus Informationsdefiziten, aus dem Bedürfnis nach Reduktion von Komplexität, vielleicht aus lieber Gewohnheit, Tradition und tausend anderen Kleinigkeiten (ebd.: 39).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Die ermöglichenden wie auch einschränkenden Auswirkungen von standardisierten Verfahren und Routinen lassen sich durch das Bild eines Korridors treffend veranschaulichen (vgl. ebd.: 62): Einerseits laufen Prozesse innerhalb dieses Korridors verlässlicher und insgesamt schneller ab, als wenn sämtliche Einzelvorgänge stets aufs Neue auszuhandeln wären; andererseits bleibt wenig Spielraum für Veränderungen und eigenmächtige Gestaltung. Als Barrieren fungieren nicht allein eingespielte individuelle Verhaltensweisen, implizites Wissen, ‚eingefahrene‘ Formen der Kooperation oder Standardprotokolle; darüber hinaus sind etablierte Wissenspraktiken und organisationale Routinen soziomateriell artikuliert. Die performative Rolle, welche ‚selbstgebastelte‘ Datenbanken oder die parallele Nutzung von Papier und Excel-Tabellen bei der alltäglichen Zusammenarbeit spielen, spricht für sich: Es handelt sich um *sociomaterial assemblages*, die nicht zuletzt aus diesem Grund – trotz des offenkundigen Optimierungspotenzials – schwer zu verändern sind (vgl. Orlikowski und Scott 2008: 455ff.).[124]

Ortmanns Schluss, dass aus „der freien Entscheidungssituation der Entscheidungstheorie […] eine ziemlich enge Schneise“ werde, sobald man die vielen miteinander verflochtenen Faktoren bedenke, welche in die alltägliche Entscheidungsfindung einfließen und deren Rationalität sowie Autonomie untergraben, differenziert nicht zwischen verschiedenen Organisationsweisen (1995: 40). Daraus folgt aber nicht, dass es gleichgültig wäre, wie Prozesse organisiert sind. Bildlich gesprochen mag die Schneise oft enger sein, als die Betriebswirtschaftslehre unterstellt (vgl. ebd.: 37); doch ist sie in divergierenden Konstellationen *verschieden eng*. Wird Forschung als standardisierte Produktion von Daten und Substanzen betrieben, ist der Entscheidungskorridor enger als im universitären Umfeld. Auf hohen Durchsatz optimierte arbeitsteilige Verfahren sind vergleichsweise starr und lassen wenig Spielraum für die Korrektur von Fehlern oder die Über-

124 Eine praxistheoretisch inspirierte Sichtweise auf Strategien entwickeln die Ökonomen Eero Vaara und Richard Whittington in einem Beitrag mit dem programmatischen Titel „Strategy-as-Practice: Taking Social Practices Seriously“ (2012). Betrachtet man, wie sie vorschlagen, strategisches Handeln in Organisationen als Verkettung von Praktiken – statt Strategien verdinglicht und teleologisch zu deuten, als von Beginn an rational geplant und planmäßig umgesetzt – entfaltet es sich wie andere Praktiken und ähnelt diesen in seiner kontextabhängigen, soziomateriell artikulierten und mehr oder weniger stabilisierten Emergenz. Die *agency* von Personen und Dingen oder, in Begriffen der Akteur-Netzwerke-Theorie, menschlichen und nichtmenschlichen Aktanten lässt sich aus diesem Blickwinkel wie auch aus organisationswissenschaftlicher Sicht nicht sauber getrennt halten (vgl. Orlikowski und Scott 2008: 455ff.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

prüfung unsicherer Ergebnisse. Das Schicksal von Proben, die nach Abschluss des Trennungsvorgangs einen unklaren Status haben, zeigt dies: Feintrennungen, die für eine Aufnahme in den Substanzkatalog zu schmutzig und für eine Entsorgung zu sauber sind, werden für eine Nachtrennung aufbewahrt, die häufig auf unabsehbare Zeit aufgeschoben wird. Sie fallen in eine Residualkategorie und verbleiben sozusagen im Limbo unfertiger Proben, deren weitere Bearbeitung den Rahmen dessen sprengen würde, was standardmäßig vorgesehen ist. Den Korridor der etablierten Entscheidungsoptionen für einzelne unklare Resultate zu verlassen, ginge mit einem Aufwand einher, welcher in der Logik des Prozesses nur im Ausnahmefall zu rechtfertigen ist. Dass bei der seriellen Anwendung derselben Verfahren auf unterschiedliche Materialien einige Proben unvollständig gereinigt zurückbleiben, ist angesichts der durch die Anzahl üblicher Schritte begrenzten Trennschärfe unvermeidbar. Solange sich weiterhin genügend Naturstoffe isolieren lassen, wird schlichtweg unterstellt, dass Fehler nicht überhandnehmen und nicht zu viele Verbindungen unentdeckt bleiben.

Wie wirkt sich diese Art und Weise, Forschung zu organisieren, auf die Möglichkeiten aus, deren Resultate zu verwerten? Im Vergleich zur universitären Naturstoffchemie fällt eine spezifische Konfiguration von mehr und zugleich weniger Information auf. Die Zahl der in Serie identifizierten und gewonnenen Substanzen ist viel höher; dafür bleiben ihre Aktivitäten im Dunkeln, während publizierte Verbindungen meist schon in irgendwelchen *Assays* getestet wurden. Wenn an dem Geschäftsmodell etwas neu ist, sind es somit nicht die einzelnen angebotenen Produkte. Inhaltsstoffe diverser Biomaterialien werden schließlich seit dem frühen 19. Jahrhundert isoliert und als Grundlage der Forschung genutzt. An *einzelnen* Naturstoffen ist – über die bloße Tatsache hinaus, dass einige von ihnen zuvor unbekannt waren – nichts Neues; an *Sammlungen* unabhängig von ihrer Wirkung isolierter Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur durchaus. Das Neue vor dem Hintergrund des Alten ist nicht auf der Ebene der Einzelobjekte zu finden, sondern auf derjenigen wohlgeordneter Bibliotheken, die eine Vielzahl in standardisierter Qualität bestellbarer Verbindungen enthalten und hierdurch Vergleichs-, Such- und Auswahloptionen eröffnen, die auch den Wert jeder einzelnen Substanz steigern.

So, wie der Wandel nicht auf der Ebene einzelner Objekte zu verorten ist, lässt er sich ebenso wenig allein auf neue Technologien zurückführen. In den 1990-er Jahren neu eingeführte NMR-Detektionsmethoden erlaubten, die Suche nach Naturstoffen zu beschleunigen und zu einer auf hohen Durchsatz ausgerichteten Routine zu machen; sie trugen entscheidend da-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zu bei, einen Ansatz, wie ihn das Unternehmen verfolgt, etablieren zu können (siehe Abschnitt 3.2). Doch handelte es sich um nichts als eine Optimierung einer seit Langem üblichen Methode für einen Teilschritt des Gesamtvorgangs, für deren Umsetzung nicht einmal neue Geräte nötig waren. Maßgeblich war nicht ein radikaler technologischer Umschwung, sondern die serielle und arbeitsteilige Organisation der Trennung von Biomaterialien – selbst weitgehend altbekannte Verfahren können so organisiert werden, dass sie neue Nutzungsweisen oder Erkenntnisse eröffnen.[125] Forschung wurde so beinahe wortwörtlich zu einem Produktionsprozess.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Hallam Stevens in einer ethnografischen Studie zur Gewinnung und Nutzung von Daten in der Genomsequenzierung. Er sieht dort Verfahren am Werk, die viel mit industriellen Produktionslinien gemeinsam haben und durch entsprechende Wertschöpfungsbedingungen gekennzeichnet sind:

> This hyper-productive, „bioinformatic“ biology – based on computers, automation and high-throughput – creates a biology oriented towards large volumes of data, towards speed and towards accountability. [...] What is valuable is the production of a high-quality and uniform product. This work is about attention to detail, repeatability and accuracy. Doing biology has become manufacturing, has become commodity production (2011: 218 & 239).

Parallelen zu den Prinzipien, welche die fließbandartige Isolierung von Naturstoffen prägen, liegen auf der Hand. Darüber hinaus prägt eine vergleichbare Traditionslinie seit Langem die Chemie, insbesondere deren Präferenz für die Gewinnung einheitlicher, reiner Substanzen als Mittel, um Wissen über natürliche Phänomene zu generieren (vgl. Bensaude-Vincent 2009: 369ff.; siehe Abschnitt 2.3). Insofern das Unternehmen zwischen Biologie und Chemie vermittelt, überlagern sich hier Tendenzen, die zwei Disziplinen betreffen und eine gemeinsame Stoßrichtung teilen. Beide sind auf uniforme wissensbasierte Güter ausgerichtet und zielen darauf ab, Forschung als Produktion zu organisieren. Denn spätestens seit

125 Dies liegt auch nahe, wenn der Wissenschaftshistoriker Mathias Grote in Bezug auf die Zellphysiologie der Nachkriegszeit von „Vintage Physiology“ (2013) spricht. Grote plädiert dafür, „mit Blick auf die Laborforschung eine weniger innovations- als nutzungszentrierte Perspektive einzunehmen“ (ebd.: 181): Aufgrund der – in der Praxis wie in der Geschichtsschreibung – vorherrschenden Fokussierung auf Innovationen werde die Rolle regelmäßiger, geübt ausgeführter Messungen und Berechnungen sowie unverzichtbarer „Erhaltungs- und Wartungsarbeit“ oft unterschätzt (ebd.: 182).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Mitte des 19. Jahrhunderts steht die Chemie in einer engen, beinahe symbiotischen Beziehung zur industriellen Massenfertigung und wurde angesichts ihrer Produktionsweise, wie oben erläutert, zur paradigmatischen „schnellen Wissenschaft" (Stengers 2014: 61). Im Alltag der chemischen Forschung mag eine Fokussierung auf die rasche und wiederholbare Herstellung mehr oder weniger warenförmiger Produkte weniger neuartig sein als in der Biologie.[126] Doch ist die Chemie eine höchst heterogene Disziplin. Gerade die Naturstoffchemie findet sich häufig in einer Außenseiterrolle und ist selten in Kollaborationsvorhaben mit anderen Teildisziplinen eingebunden (vgl. Kunz und Müllen 2013); zugleich ist sie in größerem Maße durch Handarbeit und zeitaufwendige ‚Bastelei' gekennzeichnet (siehe Abschnitt 2.1). Eine Sammlung von Naturstoffen so bereitzustellen, als ob es sich schlichtweg um Chemikalien wie andere auch handelte, Naturstoffe also mit den Anforderungen ‚schneller' Forschung in Einklang zu bringen, ist insofern ein neuartiger Ansatz. Naturstoffe – in der Industrie berüchtigt für ihre zeitaufwendige Gewinnung – werden so zu einem Produkt dessen, was sich prägnant als „high-throughput technoscience" bezeichnen lässt (Sunder Rajan 2006: 293).

Gaudillière untermauert die Relevanz von Massenproduktionsverfahren in den Lebenswissenschaften unter Verweis auf Henry Ford, den er am Ende eines Beitrags zur technologisch-industriellen Dynamik biomedizinischer Forschung im 20. Jahrhundert zitiert:

> In the 1920s, Henry Ford reflected that: „Mass production is not merely quantity production… Nor is it merely machine production… Mass production is the focusing upon a manufacturing project of the principles of power, accuracy, economy, system, continuity, and speed." If one were to supplement the list with purity, uniformity, and collaborative work, one might have a good characterization of the technological spirit of contemporary biomedicine (2004: 186).

Eine Quelle für dieses Zitat nennt er nicht; ein womöglich apokryphes oder ungenaues Zitat, das einem *der* Embleme industrieller Massenferti-

126 Stevens postuliert, dass die Praktiken, die er analysiert, eine völlig neue Art und Weise konstituieren, in der Biologie Wissen zu produzieren: „[T]he kind of work that is now taking place has established entirely new modes of performing the science of biological work and […] these modes are transforming the kind (and not just the quantity) of knowledge produced in biology. […] [B]ioinformatics […] has fundamentally transformed what it means to do productive biological work and, hence, what sorts of questions biologists are asking and what knowledge they are making" (2011: 218 & 237).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gung zugeschrieben wird, ist aber mindestens so aussagekräftig wie eindeutig belegte Aussagen, um zu unterstreichen, wie sehr die heutige Biomedizin von derartigen Prinzipien durchdrungen ist. Gaudillière geht weiter als Stevens: Er nimmt an, dass die beschriebenen Eigenheiten mehr oder minder die *gesamte* zeitgenössische biomedizinische Forschung prägen, nicht allein einige neuartige Teilgebiete. Ob zwischen diesen Sichtweisen ein Widerspruch besteht oder Kontinuität bzw. Diskontinuität stiftende Faktoren lediglich unterschiedlich gewichtet werden, mag hier offenbleiben. Maßgeblich ist Folgendes: Ansätze, deren Prämissen, Ziele und Infrastrukturen Parallelen zu industriellen Produktionsverfahren aufweisen oder solche gar inkorporieren, prägen weite Teile der heutigen Biomedizin. Besonders markant zeigt sich dies an Firmen, die anstreben, mit dem Verkauf von Forschungsergebnissen Geld zu verdienen. Althergebrachte Vorgehensweisen der Naturstoffforschung an die Bedingungen der industriellen Wirkstoffentdeckung anzupassen, ist angesichts dessen ein Geschäftsmodell, welches die Dynamik standardisierter Massenproduktion mustergültig widerspiegelt. Massenproduktion ist im Fall des Unternehmens in einem spezifischen Sinne zu verstehen: Um auf der Grundlage biologischer Materialien Wissen generieren und als Ware verwerten zu können, setzt es weder auf eine langfristig angelegte Erforschung der Wirkungen einiger weniger Naturstoffe noch auf eine massenhafte Herstellung einzelner Substanzen. Was in einem fließbandartig organisierten Routineprozess in Serie erzeugt wird, sind Entdeckungen – mit begrenzter Trennschärfe und einer gewissen Bandbreite an Fehlern, dafür aber in großer Zahl.

4.2 Strategien im Umgang mit informationellen Ressourcen und geistigem Eigentum: Geheimhaltung, Offenlegung und Patentierung

Ein Mitarbeiter hatte gerade die Struktur einer Verbindung geklärt und versuchte mir nun zu erläutern, was in NMR-Spektren genau zu erkennen sei. Zusätzlich kopierte er mehrere Spektren sowie die Strukturformel der Substanz in ein PDF-Dokument und sandte mir dieses per E-Mail zu. Trotz seiner geduldigen Bemühungen wurde ich bestenfalls am Rande schlau aus den vielen Punkten, Kurven und Mustern in den Diagrammen. Ein anderer Aspekt hatte jedoch meine Neugier geweckt: Mich überraschte, dass er mir ohne Bedenken die Struktur einer, so betonte er, „nagelneuen“ Verbindung geschickt hatte (X12, 10.1.2012, P246). Bedeutete dies bei allem Vertrauen, das wir aufgebaut hatten, aus unternehmerischer Sicht nicht

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ein kleines, doch unwägbares Risiko? Immerhin hatten wir ansonsten vage von „einer Pflanze", „einer Substanz" oder „einem Kunden" gesprochen, ohne Details zu nennen – und nun hatte ich die Struktur eines eben isolierten Naturstoffs vorliegen. Beim nächsten Besuch fragte ich daher, was man „mit einer neuen Struktur an sich anfangen" könne, „wenn man nicht das Material im Kühlschrank hat, sondern nur die Struktur". Die Antworten, die ich erhielt, blieben eher nichtssagend; meinem Gesprächspartner war offenbar unklar, worauf ich hinauswollte. Im Voraus könne man nie wissen, so betonte er, was genau mit Strukturen anzufangen sei; irgendwann testen die Kunden ihre Substanzen und vorab könne man nicht viel prognostizieren (vgl. X12, 16.1.2012, P19). Ich bohrte nach; mir ging es schließlich um den Nutzen von Strukturen *ohne* Zugriff auf die jeweiligen Substanzen. An diesem Punkte schaltete sich ein Kollege in das Gespräch ein:

> X11: [D]as [ist] ja […] vermutlich das Vorgehen, wie es viele Kunden bei uns machen: Sie haben eine bestimmte Leitstruktur, wo sie denken, das könnte eine bestimmte Aktivität haben, […] und suchen nach was Ähnlichem. Dementsprechend ist natürlich jede Verbindung, die veröffentlicht wird / tendenziell könnte sie bei irgendeiner Firma auf dem Schirm stehen: „Ey, die Substanz ist interessant"! […] [W]enn sie nur die Struktur haben, wissen sie natürlich nicht unbedingt, wo es herkommt. [Es] mag natürlich irgendwelche Suchprogramme geben, die sagen könnten: „Okay, es könnte aus der Pflanze sein", aber das würden sie wahrscheinlich anhand ihrer Leitstruktur ansonsten auch herausfinden können, in was für Biomaterialien das Zeug hier drin sein [könnte]. […]
> I: Das heißt, dass da nur mit der Information gar nicht so viel gewonnen ist, weil du das Ding ja auch produzieren können musst, und das ist sehr schwer / jetzt über Spezies oder so nicht immer anzugeben, wo das jetzt raus ist?
> X11: Also, nur die Struktur […] reicht da natürlich nicht. Was ich nicht weiß, ist aber natürlich die weiterfolgende rechtliche Geschichte, nehmen wir mal an: Kunde hat bei uns 5mg einer Substanz gekauft, hat sie getestet, hat natürlich die Struktur dazu […] / könnte aber theoretisch passieren, wenn er einen gewissen Test gemacht hat, dass er zum Beispiel diese Struktur für etwas Bestimmtes patentieren lässt. Weiß ich jetzt nicht, inwiefern er natürlich rechtlich die Möglichkeit dazu hat […]. Aber die Gefahr besteht tendenziell natürlich auch immer (X11, 16.1.2012, P19).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Bezüglich der patentrechtlichen Spielräume wusste der Mitarbeiter also nicht genau Bescheid. Klar war ihm aber, dass jegliche Struktur Kunden und Konkurrenten als Hinweis dienen kann, mit erwünschten wie auch unerwünschten Folgen. Eine Struktur bekannt zu machen, ist Werbung für die angebotenen Produkte und zugleich eine latente Bedrohung. Die Sorge ist, dass Wettbewerber mühsam erarbeitete Ergebnisse zu ihrem Vorteil abschöpfen könnten.

Patente, die andere einreichen, werden somit als potenzielle Gefahr gedeutet. Gleichwohl meldet das Unternehmen selbst nur selten Patente an. Naturstoffe, die in den Substanzverkauf gehen, genießen keinen patentrechtlichen Schutz. Auch über die Datenbank des Europäischen Patentamts fand ich sehr wenige Patente, welche die Namen mir bekannter MitarbeiterInnen enthielten. Der Leiter der Forschungsabteilung bestätigte die Ergebnisse meiner Patentrecherche: Nur ein niedriger einstelliger Prozentsatz aller Substanzen werde patentiert; infrage komme dies ausschließlich, wenn bereits vielversprechende Aktivitäten einer Verbindung ermittelt worden seien, wenn also ein Wirkstoff vorliege, mit dem sich „mehr anfangen“ lasse als mit der Struktur irgendeines Naturstoffs (X1, 2.2.2012, P39). Die potenziellen Erlöse wie auch die Missbrauchsrisiken seien zu diesem Zeitpunkt größer, weshalb ein Schutz durch Patente erforderlich sei. Patente einzureichen, sei teuer und lohne sich gewiss nicht für jede neue Substanz. Strukturen isolierter Verbindungen ohne Hintergrundinformation zu deren Wirkungen öffentlich zugänglich zu machen, schätzte er als nicht allzu riskant ein:

> I: Und wenn Ihr […] [eine] Substanz auf Eure Homepage setzt mit einer aufgeklärten Struktur / letztlich mit der Struktur kann ein Dritter nicht wahnsinnig viel anfangen, oder?
> X1: Nö.
> I: Außer halt sich halt zu überlegen, ob ihn das interessiert oder nicht?
> X1: Genau! Nö, also mehr kann man damit eigentlich nicht machen.
> I: Und, gut, es hat halt die Folge, dass es nicht mehr neu ist und nicht mehr patentiert werden kann. Insofern hat es dann halt die Folge, dass andere das auch nicht können.
> X1: Genau, das ist auch ein Hintergrund dafür, ja, dass man das auf der Homepage praktisch publiziert (ebd.).

Eine Publikation von Strukturen über den Katalog bietet Schutz vor Stoffpatenten Dritter; am weiteren Verkauf der betreffenden Naturstoffe kann das Unternehmen in keinem Fall gehindert werden, selbst dann nicht, wenn eine andere Firma eine angebotene Substanz zu einem Wirkstoff

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

entwickelt und für eine bestimmte Anwendung patentiert. Die entspannte Haltung meines Gesprächspartners legt darüber hinaus nahe, dass das Geschäftsmodell – im Unterschied zu meinen vorherigen Erwartungen – nicht in erster Linie darauf basiert, patentierte Produkte zu verkaufen oder auszulizenzieren. Stattdessen bildet ein flexibler Umgang mit Patenten einen Bestandteil umfassender Strategien zur Offenlegung und Geheimhaltung geschäftlich relevanter Information.

Neben Patenten setzt das Unternehmen auf andere, viel banalere Mittel, um Geschäftsgeheimnisse zu wahren; abgesehen davon, dass es manche Daten bewusst offenlegt, statt sie über Patente oder anderweitig zu schützen. Öffentlichkeitsarbeit und Geheimhaltung komplementieren sich mithin:[127] In beiden Fällen besteht die Herausforderung darin, genügend, aber nicht zu viele Details preiszugeben – so viele, dass Interesse geweckt wird, doch nicht so viele, dass sich potenzielle Kunden statt der angebotenen Dienste und Produkte mit öffentlich einsehbarer, gratis verfügbarer Information begnügen. Die Zirkulation von Daten und Stoffen zu kontrollieren und – vorübergehend oder permanent – zu beschränken, kann für den geschäftlichen Erfolg ebenso wichtig sein, wie sie in Umlauf zu bringen. Aus diesem Grund werden nicht durch Patente abgesicherte Details in Verhandlungen mithilfe vertraglicher Regelungen geschützt, wenn es unmöglich ist, sie geheim zu halten. Bevor ich mich mit Patentierungs-

127 Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit verfolgt das Unternehmen eine Bandbreite von Strategien, welche die gelegentliche Veröffentlichung wissenschaftlicher Artikel wie auch die Teilnahme an Messen und Konferenzen für Fachpublikum umfasst, doch kaum Werbeanzeigen. Der Verkauf von Substanzen über Vertriebsplattformen und die eigene Webseite ist im weiteren Sinne ebenso als Öffentlichkeitsarbeit zu verstehen. Veröffentlichungen spielen eine ambivalente Sonderrolle: Zum einen gehen sie mit Aufwand einher, der sich schlecht mit dem eng getakteten Arbeitsalltag vereinbaren lässt; zum anderen müsse man, so der Leiter der Forschungsabteilung, gut überlegen, welche Themen sinnvoll seien: Um als möglicher Partner für anspruchsvolle Projekte wahrgenommen zu werden, sei es z. B. nicht hilfreich, lediglich zu isolierten Verbindungen zu publizieren; dies könne dazu führen, dass man als bloßer Substanzverkäufer gesehen werde. Methode und Prozesse seien als Geschäftsgeheimnisse erst recht keine geeigneten Themen für Veröffentlichungen. Das Hauptdilemma besteht freilich darin, dass Verkaufserfolge im Vordergrund stehen, nicht Zitationen. Deshalb sollten Publikationen Verhandlungen über exklusive Inhalte nicht in die Quere kommen, aber spannend genug sein, um Aufmerksamkeit zu erregen: „Naja, es ist natürlich auch wieder zwiespältig: man will nicht die langweiligsten Sachen publizieren, weil dann kann man erst recht nicht positiv auffallen, aber man will auch nicht auch die schönsten Sachen publizieren, weil die will man lieber doch exklusiver anbieten“ (X1, 11.1.2013, P43).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

praktiken beschäftige, möchte ich daher betrachten, wie Information auf anderem Wege strategisch geheim gehalten oder offengelegt wird.[128]

Was geheim gehalten wird, hängt damit zusammen, welche Angaben es Kunden erleichtern würden, Naturstoffe anderweitig zu beschaffen oder selbst zu gewinnen. Im Katalog wird z. B. nicht genannt, aus welcher Spezies eine Substanz stammt, nur, ob sie pflanzlicher oder mikrobieller Herkunft ist; auch Isolierungsmethoden und Ausbeute bleiben geheim (siehe Abschnitt 3.1.1). Molekülstrukturen, verfügbare Mengen, Reinheit und weitere physikochemische Details sind hingegen verzeichnet; andernfalls wären die Produkte nicht hinreichend genau beschrieben; die für Abnehmer entscheidenden Spezifikationen beziehen sich auf die molekulare Ebene. Die Geheimhaltung der Quellen von Naturstoffen stellt freilich keine unüberwindbare Hürde dar, wie der Leiter der Forschungsabteilung eingestand:

> I: Die Spezies, aus der das kommt, steht aber nicht drin, soweit ich gesehen habe, oder?
> X1: Ne, das steht auch nicht drin.
> I: Das interessiert die [Kunden]?
> X1: Das interessiert auch viele, aber das wollen wir auch nicht rausgeben.
> I: Na klar, ist ja Teil Eures (..) / Eurer Arbeit letztlich /
> X1: Obwohl, ja, im Prinzip ist es Teil unserer Arbeit, Teil unseres Know-hows, aber das kann auch leicht überbewertet werden. Also bei vielen Substanzen lässt sich das relativ einfach durch Literaturrecherche rausfinden, woraus die sind.
> I: […] [D]as käme dann wohl auch sehr auf den Kunden an, ob die überhaupt selbst Naturstoffforschung machen. Wenn nicht, dann werden die nicht wegen einer Substanz anfangen, das zu machen.
> X1: Ne, glaube ich auch nicht (X1, 11.1.2013, P43).

Indem die Herkunft der angebotenen Substanzen geheim gehalten wird, wird es Interessenten gleichwohl schwerer gemacht, diese auf anderem Wege zu beschaffen. Indirekt steigt dadurch die Wahrscheinlichkeit, dass Kunden bei Mehrbedarf erneut bestellen oder Naturstoffe regelmäßig über

128 Siehe Stephen Hilgartners ethnografische Studie zu „[s]elective flows of knowledge in technoscientific interaction“: „[A]ctors manage a dialectic of revelation and concealment through which knowledge is selectively made available and unavailable to others, often in the same act“ (2012: 267).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

das Unternehmen beziehen – schlichtweg deshalb, weil es keinen zusätzlichen Rechercheaufwand erfordert.

Andere Faktoren sind für die angestrebte Positionierung als privilegierter Anbieter besonderer Substanzen mindestens genauso bedeutsam wie die Beschränkung des Zugangs zu spezifischen Informationen. Exklusivität in technischer, materieller und kommerzieller Hinsicht kann so zu einer beinahe monopolartigen Stellung verhelfen. Diese resultiert u. a. aus der Etablierung stabiler Beziehungen zu spezialisierten Lieferanten und der Entwicklung von Protokollen zur Naturstoffisolierung. Für Konkurrenten wäre ein enormer Aufwand erforderlich, um vergleichbare Prozesse und Beziehungen aufzubauen, insbesondere für Firmen, die keine eigenständige Naturstoffabteilung unterhalten. Bei Mikroorganismen reicht die Exklusivität in materieller Hinsicht noch weiter: Während Verbindungen pflanzlicher Herkunft oft auch von Dritten isoliert werden können, sofern Pflanzenmaterial derselben Art verfügbar ist, sagt die Speziesebene bei Bakterien und Pilzen wenig über die produzierten Naturstoffe aus. Im Fall unveröffentlichter mikrobieller Substanzen habe daher, wie ein Mitarbeiter betonte, „niemand auf der Welt *bewusst* einen Stamm, der diese Substanz macht". Er räumte ein, dass „wahrscheinlich […] viele Stämme, die sie auch produzieren, noch unentdeckt in anderen Stammsammlungen [schlummern]"; solange aber nicht der passende Stamm auf geeignete Weise kultiviert werde, „hat auch niemand sonst Zugang zu der Substanz" (X1, 30.5.2015, P564). Bei exklusivem Zugriff auf den Stamm, der eine Verbindung produziert, ist es streng genommen unnötig, Information geheim zu halten.

Mit den Implikationen des zugleich materiellen wie auch informationellen Charakters der Produkte des Unternehmens für Wertschöpfungsstrategien beschäftige ich mich später; vorerst genügt der Hinweis, dass materielle Exklusivität nicht nur die Geheimhaltung von Information hinfällig machen kann, sondern auch den Wert der Neuheit von Naturstoffen relativiert. Ob eine Substanz jemals publiziert wurde, ist belanglos, solange sie nicht für Tests zur Verfügung steht:

> X1: Neuheit ist gar nicht so wahnsinnig wichtig! Also, die Substanzen, die wir verkaufen, da ist vielleicht ein Drittel davon neu, das heißt, nicht in der Literatur beschrieben. Aber die allermeisten Substanzen standen ja bisher für *Screenings* nicht zur Verfügung, die halt irgendwo einmal isoliert wurden und von einer Uni-Gruppe irgendwann mal publiziert wurden. Da hat trotzdem keiner Zugriff auf die Substanz, um sie wirklich physikalisch auf [ihre] Wirksamkeit zu testen. Und deshalb ist Neuheit da noch nicht so wichtig, weil normalerweise im

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> weiteren Entwicklungsprozess da eh noch chemische Abwandlungen passieren und dann Patentschutz erreichbar wird.
> I: Okay, das heißt also, wenn das einmal irgendwo publiziert wurde und es so eine Strukturformel gibt, würde sich niemand hinsetzen und das einfach so synthetisieren und untersuchen, sondern es sich erst mal liefern lassen und reinschauen?
> X1: Ja.
> I: Weil man das nicht synthetisieren kann oder weil es den Aufwand nicht lohnen würde?
> X1: Weil es den Aufwand nicht lohnt (X1, 2.2.2012, P37).

Sind anderweitig gar nicht oder nur mit großem Aufwand beschaffbare Substanzen über das Unternehmen leicht erhältlich, ist die Frage, ob sie neu sind, zunächst nebensächlich. Neuheit garantiert Kunden wenigstens vorübergehend Exklusivität und ist daher als Werbeargument gern gesehen; die schlichte Verfügbarkeit zahlreicher Verbindungen ist aber mindestens ebenso wichtig. Ob sie in der Literatur beschrieben sind oder nicht: Bei Naturstoffen handelt es sich häufig um eingeschränkt zugänglich Raritäten, wie eine Übersichtsstudie betont:

> The majority of pure NPs represent rare chemicals of extremely limited supply. Frequently, particularly in the case of newly reported structures, such compounds are also unique commodities and are only immediately available from a single source, namely, the original investigators, or by re-isolation (Pauli u. a. 2012: 1244).

Neuheit als solche ist weniger maßgeblich als Exklusivität; ein Kriterium, das von diversen wechselhaften Faktoren abhängt, u. a. davon, zu welchem Preis und wie leicht spezifische Biomaterialien verfügbar sind. Wie exklusiv Substanzen sind, ist eine graduelle Frage. Angesichts dessen wird besser verständlich, zu welchem Zweck Details, welche die Herkunft und Gewinnung von Naturstoffen betreffen, geheim gehalten werden: Information zurückzuhalten, stärkt und bewahrt die Exklusivität der Position als Anbieter rarer Produkte; dies gilt erst recht für einzelne Substanzen mit besonders ungewöhnlichen Strukturen, die gar nicht in den Katalog aufgenommen werden (siehe Abschnitt 3.1.1). Ferner kann nur dann eine Vergütung für die Bekanntgabe weiterer Details ausgehandelt werden, wenn diese nicht ohnehin frei einsehbar sind. Welche Daten im Katalog stehen und die angebotenen Substanzen begleiten, ist insofern von zentraler strategischer Bedeutung. Denn einmal offengelegte Information lässt nicht wieder zurückholen, wie Dutfield in Bezug auf publiziertes ethnomedizinisches Wissen unterstreicht (vgl. 2014: 656).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Wenn es schon für den Substanzverkauf entscheidend ist, welche Details offengelegt werden, betrifft dies umso mehr Projekte, in deren Rahmen größere Investitionen mit steigenden Chancen und Risiken einhergehen; z. B. dann, wenn Wirkstoffe erforscht und optimiert werden, um sie anschließend auszulizenzieren, zu verkaufen oder in Kooperation weiterzuentwickeln. Gespräche mit Interessenten drehen sich in diesem Fall um Forschungsresultate. Exklusivität bietet hierbei – im Gegensatz zum Substanzverkauf – wenig Schutz und allzu konsequente Geheimhaltung kommt nicht infrage. Um die Aufmerksamkeit von Kunden zu wecken, müssen zwangsläufig einige Details offengelegt werden; folglich sind andere Schutzmechanismen nötig. In erster Linie werden Geschäftsgeheimnisse durch vertragliche Übereinkünfte über die Vertraulichkeit der Gesprächsinhalte abgesichert. Der Leiter der Forschungsabteilung erläuterte den Verlauf von Verhandlungen wie folgt:

> X1: Es läuft schon sehr viel, was an konkreten Gesprächen mit potenziellen Kunden läuft, läuft unter Geheimhaltungserklärung. Also da wird normalerweise zwar dem Interessenten dann einiges preisgegeben, aber der darf's zumindest nicht weitertratschen. […] [W]enn wir eben Projekte bearbeiten, wo auch Know-how und Ideen von uns kommen, die dann in ein gemeinsames Projekt einfließen, da gibt's ja auch Geheimnisse, die schon ausgetauscht werden, bevor es zu dem Projekt kommt, also während man eben in der Verhandlungsphase ist. Und das läuft eben häufig auch schon unter Geheimhaltungserklärung. Die Präsentationen, die dort laufen, laufen unter Geheimhaltung, weil es kommt ja auch nicht immer ein Projekt dabei raus! Und dann dürfen die wenigstens diese Information nicht für sich verwerten, die sie dann schon von uns bekommen haben (X1, 11.1.2013, P43).

Geheimhaltungserklärungen bieten allerdings keinen wasserdichten Schutz; es ist kaum zu verhindern, dass Kunden offengelegte Information, wie indirekt auch immer, zu ihrem Vorteil verwerten. Da die meisten Wirkstoffe, die im Zentrum von Verhandlungen stehen, zunächst nicht durch Patente geschützt sind, gilt es im Gespräch mit Interessenten abzuwägen, welche Details wann bekannt gegeben werden:

> I: Aber wie muss man sich das vorstellen? Wenn ihr jetzt eine Präsentation dort macht und sagt, ihr habt eine interessante Substanzklasse aus Stamm X bekommen […], das ist dann [zwar] geheim gehalten, aber die [potenziellen Kunden] wissen das ja auch? Aber, wenn die dann

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

versuchen würden, denselben Stamm zu bekommen und das auch herzustellen?
X1: Was vor allem [...] in solchen Fällen, was da sehr lange geheim gehalten wird, ist natürlich die Substanz selber! [...] Also, wenn wir jetzt die Substanzen, wo wir jetzt unsere tollen Aktivitäten [festgestellt haben], an jemanden verkaufen wollen, das dauert sehr lange, bis er weiß, welche Struktur das ist!
I: Ah, okay, also da muss er schon fast fest unterschrieben haben, bis er /
X1: Ja (ebd.)!

Interessant an dieser Aussage ist nicht nur, dass „die Substanz selber“ gleichbedeutend ist mit der Strukturformel einer Verbindung. In Bezug auf den Verlauf von Verhandlungen wird darüber hinaus zweierlei deutlich: Zum einen sind, wie mein Gesprächspartner später ergänzte, andere Eigenschaften von Substanzen zunächst ausschlaggebender als ihre Struktur; verhandelt wird eher über Potenziale als über Stoffe. Schließlich wird an Wirkstoffen anfangs insbesondere ihre Optimierbarkeit geschätzt, also die Möglichkeit, sie unter Beibehaltung ihrer Aktivität *zu verändern*. Wirkungen sollen bei geringer Konzentration erhalten bleiben; ferner zählen auch physikochemische Kriterien wie Größe oder Löslichkeit (vgl. X1, 22.1.2013, P203). Die Struktur komme „dann schon irgendwann auf den Tisch“ (ebd.); lange Zeit ist der materielle Bezugspunkt von Verhandlungen indes auf eigentümliche Weise abwesend. Letztlich seien die Strukturen von Wirkstoffen „das Geheimste überhaupt“ und daher außergewöhnlich schützenswert (X1, 11.6.2015, P565); die eigenen Forschungsschwerpunkte seien Konkurrenten ohnehin grob bekannt, die bearbeiteten Substanzen aber nicht. Der Gegensatz zu den Motiven, welche die Nachfrage nach – gerade *aufgrund* ihrer Strukturen ausgewählten – frei verkäuflichen Naturstoffen prägen, liegt auf der Hand und erklärt die abweichenden Schutzvorkehrungen. Zum anderen werden Kunden und Kooperationspartner dann, wenn mehr in Forschungsprojekte investiert wird, in zunehmendem Maße zu Konkurrenten, vor denen es sich abzusichern gilt. Meist verliefen Verhandlungen, wie mir versichert wurde, relativ konfliktfrei und ohne die Absicht, schon vor Vertragsabschluss Information „herauszukitzeln“ (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Einzelne Interessenten scheinen jedoch zu versuchen, vorab Information abzuschöpfen; das war zumindest der Eindruck eines Medizinalchemikers, der mir von Kunden berichtete, die vorgaben, „erst mal einen Blick auf die Struktur werfen“ zu wollen (X2, 21.3.2012, P227). Die Einschätzungen meiner GesprächspartnerInnen stimmten in dieser Hinsicht nicht völlig überein; der eben zitierte Mitar-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

beiter war deutlich skeptischer gegenüber den Absichten potenzieller Kunden als andere KollegInnen.

Doch sind Verhandlungen für Anbieter wissensbasierter und forschungsintensiver Produkte unabhängig von den lauteren oder unlauteren Absichten ihrer Kunden eine heikle Sache. Dies geht auf das „Arrowsche Informationsparadox" zurück, wie Ortmann erläutert:

> Da wir den Wert von (für uns neuem) Wissen erst beurteilen können, *nachdem* wir es erhalten haben […], ist es zumindest schwierig, es zu handeln. Der Käufer weiß nicht, wieviel er bezahlen soll, bevor es bekommen hat, aber wenn er es bekommen hat, bräuchte er es eigentlich nicht mehr zu erwerben, weil er es nun ja schon hat (2013: 174).

Den Hintergrund dieser Argumentation bildet für den Ökonomen Kenneth J. Arrow, nach dem dieses Paradox benannt ist, die Prämisse, dass Information ein besonderes wirtschaftliches Gut ist: „Information is an economic good, in the sense that it is costly and valuable; but it has many characteristics which differentiate it from the goods usually modelled in economics" (1996: 119). Der Hauptunterschied ist für Arrow folgender: „[T]he special properties of information as an economic good […] make *transmission* easy. Once information has been obtained, it can be transferred cheaply (not usually freely) without being lost to the original holder" (ebd.: 125). Die Rolle informationeller Ressourcen im Produktionsprozess unterscheide sich daher von derjenigen anderer Güter.[129] Nun *sind* die Produkte des Unternehmens nicht einfach Information, sondern werden mit viel Aufwand zu wissensbasierten Waren *gemacht*. Auf die Gespräche mit Interessenten lassen sich Arrows Schlüsse gleichwohl beziehen: Denn Information ist leicht zu übertragen und es fällt schwer, sie zum Eigentum zu machen (vgl. ebd.). Exklusivität in materieller Hinsicht hilft nicht weiter. Um sich abzusichern, bleibt in der Logik der Informationsökonomik nur, Geheimnisse zu wahren oder Rechte am geistigen Eigentum geltend zu machen, z. B. durch die Anmeldung von Patenten.[130]

---

129 Arrow verdeutlicht diesen Gegensatz wie folgt: „Two tons of steel can be used as an input to produce more than one ton of steel in a given productive activity. But repeating a given piece of information adds nothing. On the other hand, the same piece of information can be used over and over again, by the same or a different producer. This means both that the way information enters the production function is different than the way other goods do and that property rights to information take on a different form" (1996: 120f.).

130 „[I]t is difficult to make information into property. If information is not property, the incentives to create it will be lacking. Patents and copyrights are social

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Meine GesprächspartnerInnen beschrieben ihre Handlungsspielräume in ähnlichen Begriffen: In Anbetracht der Konkurrenz mit Kunden und Kooperationspartnern, seien Patente, so der erwähnte Medizinalchemiker, ein „Ass im Ärmel“ (X2, 21.3.2012, P226). Dabei stellen sie, wie ein Kollege aus der Syntheseabteilung betonte, vor allem ein Hilfsmittel zur Absicherung in Gesprächen dar:

> X3: Wir müssen das patentieren, also, weil wir haben ja nicht die Mittel, wo wir dann hinterher klinische Studien machen können. Wir müssen das ja auf einer bestimmten Stufe auslizenzieren, aber wenn man den Schritt [macht], dann muss man natürlich das Patent haben, um sich da wirklich abzusichern, dass dann nicht der Kunde, dem man das dann offenbart, damit loszieht und man hat nix davon (X3, 10.2.2012, P5).

Patente sind in Verhandlungen ein Mittel zum Zweck; bei erfolgreichem Vertragsabschluss werden sie oft zurückgezogen oder verkauft. Die Erwartung ist keinesfalls, mit dem Verkauf patentierter Produkte in hoher Stückzahl Gewinn einzufahren (vgl. X1, 22.1.2013, P203). Patente sind nichts als ein Teil einer Bandbreite an Strategien im Umgang mit Kunden, die allesamt darauf ausgerichtet sind, in einem risikobehafteten Balanceakt zwei sich widerstrebenden Anforderungen gerecht zu werden – für einen geschäftlichen Erfolg zentrale Details geheim zu halten bzw. kontrolliert preiszugeben und zugleich genügend Eckdaten offenzulegen, um Interessenten zu finden. Diese Zielsetzung prägt, wann und worauf das Unternehmen Patente anmeldet und wie es diese zu verwerten versucht.

Meine vorherigen Überlegungen zu Fragen der Patentierung waren in eine andere Richtung gegangen. Ich hatte erwartet, dass Patente die Wertschöpfungsstrategien des Unternehmens entscheidend prägen, und mich dafür interessiert, mithilfe welcher Argumentationslinien die Patentierung von Produkten oder Prozessen, die direkt oder indirekt auf Lebewesen basieren, gerechtfertigt wird; ein Aspekt, der in der Literatur viel Gewicht einnimmt. Für eine Auseinandersetzung mit den epistemologischen und ontologischen Prämissen des geistigen Eigentumsrechts und dessen medi-

---

innovations designed to create artificial scarcities where none exist naturally, though the duration of property rights is limited. These scarcities are intended to create the needed incentives for acquiring information. An alternative path to the innovator is to maintain secrecy, and there is some property protection available to trade secrets. However, these property rights have very limited power. There are many paths by which knowledge diffuses readily“ (Arrow 1996: 125).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

entechnischen Voraussetzungen sind Debatten um die Patentierbarkeit derartiger Objekte dankbare Themen; ist in diesem Fall doch offenkundig, dass einige der Grenzziehungen, die im Patentrecht Anwendung finden – u. a. die zwischen Entdeckung und Erfindung –, in gewissem Maße willkürlich sind.[131] Besonders klar treten in der juristischen Alltagspraxis kaum reflektierte Annahmen schließlich dann hervor, wenn Normen auf neue Gegenstandsbereiche übertragen werden; z. B. auf Lebewesen, deren Bestandteile oder Stoffwechselprozesse als geistiges Eigentum beansprucht werden. Das Patentrecht in seiner heutigen Form wurde im 19. und frühen 20. Jahrhundert geprägt, als industrielle Maschinerie das Paradigma patentierfähiger Technologie schlechthin war (vgl. Pottage 2006a: 86). Werden zunehmend Patente auf Erfindungen erteilt, die, wie Pottage tref-

131 An anderer Stelle betrachte ich die damit einhergehenden Ambivalenzen genauer (vgl. Angerer 2009: 97ff.). Kurz gesagt: Patente auf Innovationen auf der Grundlage von Lebewesen setzen voraus, dass es sich um Erfindungen handelt, dass sich also unveränderte Bereiche des Natürlichen von solchen abgrenzen lassen, die durch menschliche Eingriffe überformt sind. Entdeckungen stellen das negativ bestimmte Gegenstück von Erfindungen dar; bloße Enthüllungen vorliegender Tatsachen oder Dinge, die ihrer Erschließung harren. Sie erfordern nichts als ein Heben des Schleiers, der über den Dingen liege, so eine häufig genutzte Metapher – minimale Interventionen, die nicht als Veränderung des Bestehenden zählen (vgl. Drahos 1996: 208). Drahos vertritt angesichts dessen eine kritische Position zur Patentierbarkeit biologischer Materialien: „The restriction on patenting naturally occurring biological materials has been circumvented by patent offices being prepared to accept claims such as the following: ‚An isolated Y comprising sequence X'. The basic gaming strategy has been to allow patent claims over material that has been isolated from nature. By this logic, the rock that I have discovered in the forest and taken home to put on my mantelpiece is now my invention. Using this contrived distinction, the patent system in the case of biological materials becomes similar to a forestry logging operation" (2011: 347). Insofern der Gegensatz zwischen Rohmaterial und dessen Transformation durch Technik und menschliche Kreativität für das Patentrecht grundlegend ist, fungiert es als Instanz, die über die Dichotomie von Entdeckung und Erfindung die Dualität von Natur und Kultur performativ zum Ausdruck bringt. Das geistige Eigentumsrecht perpetuiert eine ontologische Konzeption von Natur als immer schon gegebenem Substrat menschlichen Handelns. Patente scheiden so Natur von dem, was nicht oder nicht mehr Natur ist, wie die Anthropologin Marilyn Strathern betont: „The rubric is that nature cannot be patened. *Ipso facto*, anything patentable is already out of the realm of nature. If it can be used as an exclusionary mechanism, the issue then becomes what does or does not count as nature. […] [E]xcluding anything which exists ‚naturally' is a touchstone of patent law that has come into particular prominence with recent developments in biotechnology. […] Nature is redefined, reinvented, over and again by such exclusions" (2001: 9f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fend formuliert, einem „entirely new phylum of objects“ angehören (ebd.: 92), treten ansonsten verborgene Bruchlinien in den Vordergrund. Nicht umsonst ist die wissenschaftshistorische, philosophische, rechtswissenschaftliche und soziologische Literatur reich an Fallstudien und systematischen Arbeiten, die sich mit Themen aus dem Spannungsfeld zwischen geistigem Eigentumsrecht, Lebenswissenschaften und Biomaterialien beschäftigen.[132]

In meinen Interviews erhielt ich freilich äußerst selten brauchbare Antworten, wenn ich Fragen nach der Patentierbarkeit von Naturstoffen stellte. Manche MitarbeiterInnen zuckten mit den Schultern und räumten ein, dass dies eine schwierige Frage sei, über die man verschiedener Meinung sein könne; sie maßen ihr keine große Bedeutung zu – so sei eben die Rechtslage und damit müsse man sich arrangieren. Die Prämissen des Patentrechts erschienen ihnen gegenüber anderen, im Geschäftsleben dringlichen Anliegen nebensächlich. Meist ging es eher darum, Patente zum eigenen Vorteil einzusetzen und Nachteile abzuwenden, die aus Patenten Dritter resultieren können. Insofern ist auch die Entscheidung, Naturstoffe *nicht* zu patentieren, sondern im Katalog zu veröffentlichen, ein Teil der Patentierungsstrategie. Substanzen auf der Homepage zu publizieren, bedeutet einen Verzicht auf eigene Stoffpatente, schließt aber zugleich Patente Dritter aus, gewährt also Schutz vor Ansprüchen seitens der Konkurrenz; auf späteren Entwicklungsstufen bleiben dennoch Anwendungspatente und Stoffpatente auf modifizierte Leitstrukturen möglich (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Patente werden somit nicht in erster Linie als akkumulierbare Güter betrachtet. Ihr Eigentumsaspekt zählt wenig im Vergleich zu den Spielräumen, die sie eröffnen, um wissensbasierte Produkte verwerten bzw. Dritte von deren kommerzieller Nutzung abhalten zu können.

---

132 Exemplarisch seien einige Quellen genannt: Dutfields Monografie zu *Intellectual Property Rights and the Life Science Industries: Past, Present and Future* ist ein Grundlagenwerk (vgl. 2009). Der Wissenschaftshistoriker Daniel Kevles betrachtet einen der bekanntesten Prozesse um die Patentierung von Lebewesen, den 1980 vor dem US-amerikanischen *Supreme Court* verhandelten Fall *Diamond vs. Chakrabarty* (vgl. 1994). Henk van den Belt beschäftigt sich aus technikphilosophischer Perspektive mit der Patentierbarkeit von Lebewesen und deren Bestandteilen (vgl. 2009). Andrea Bonaccorsi, Jane Calvert und Pierre-Benoit Joly untersuchen ontologische Prämissen des geistigen Eigentumsrechts und ihren Wandel am Beispiel von Patenten auf Software und Saatgut (vgl. 2011). Der Soziologe Michael Carolan analysiert die ontologische, rechtliche und sozioökonomische Stabilisierungsleistung von Patenten, die, so seine Kernthese, ungeordnete natürliche Phänomene zumindest vorübergehend in diskrete, warenförmige Objekte überführen (vgl. 2010).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Vor diesem Hintergrund nehme ich nun den strategischen Umgang mit Patenten als Praxiszusammenhang in den Blick.[133] Inwiefern die Kriterien für die Patentierbarkeit von Naturstoffen in konzeptueller Hinsicht kohärent sind, spielt dabei allenfalls am Rande eine Rolle.

Welche Formen der Aneignung und Verwertung in Betracht kommen, hat mit der Beschaffenheit von Gütern zu tun. Leitstrukturen mit vielversprechenden Aktivitäten – die Produkte, um welche sich Gespräche mit Kunden meist drehen – werden in der weiteren Forschung größtenteils als informationelle Ressourcen genutzt; gemäß dem Arrowschen Informationsparadox fällt ihre Übertragung leicht und ist schwer zu kontrollieren. Angesichts dessen dienen Patente „vor allem [als] Selbstschutz in Verhandlungen", die sich oft über ein bis zwei Jahre hinziehen können (ebd.). Doch bilden Patente ein Hilfsmittel, das wohl überlegt anzuwenden ist. Insbesondere gilt es, den richtigen Zeitpunkt zu erwischen:

> X1: Patentieren ist ja, naja, immer diese kitzlige Angelegenheit: Nicht zu spät, weil im schlimmsten Fall hat's dann schon jemand anders patentiert, aber auch nicht zu früh, das geht ja alles von der Patentlaufzeit ab, und gerade im Pharmabereich […] spielt jeder Monat Patentlaufzeit eine Riesenrolle (X1, 11.1.2013, P43).

Wirkstoffe werden in der pharmazeutischen Forschung meist frühzeitig patentiert, lange vor einer etwaigen Zulassung (vgl. Prinz 2008: 33); daher beträgt der „Patentschutz für Arzneimittel […] effektiv – d. h. ab dem Beginn der Vermarktung – etwa 10 bis 15 Jahre", nicht etwa die gesamte Laufzeit von 20 Jahren (ebd.). Patentiert das Unternehmen eigene Leitstrukturen allzu früh, verkürzt es die Restlaufzeit, die Kunden bliebe, und macht die angebotenen Produkte so ungewollt weniger attraktiv; spät zu patentieren, geht dafür mit erhöhten Risiken in Verhandlungen einher – der richtige Zeitpunkt ist maßgeblich. Ferner ist auch der Schutzumfang entscheidend; man dürfe in einem Patent nicht zu viel beanspruchen, sonst könne man „sich mit seinem eigenen Patent im Weg stehen, wenn man zu früh und zu breit patentiert" (X1, 11.6.2015, P565). Ein zu breit angelegtes vorheriges Patent könne separate Patente auf ähnliche Strukturen, die man nach weiterer Optimierungsarbeit anmelden wolle, behindern (vgl. ebd.). Dies gilt nicht nur für molekulare Strukturen: Betreffen Patente Syntheseprotokolle, müsse man, so ein Kollege aus der Synthese-

133 Eine ähnliche Verschiebung markiert ein Beitrag der Soziologen Johannes Schubert, Stefan Böschen und Bernhard Gill, der schon im Titel die Frage „Having or Doing Intellectual Property Rights?" aufwirft (2011).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

abteilung, „auch aufpassen, […] dass man sich bestimmte Synthesewege nicht selber zupatentiert. […] [E]in bisschen weniger erst ist manchmal hilfreicher als zu viel“ (X3, 10.2.2012, P5).

Patente und ihr Wert sollten demnach nicht überschätzt oder überhöht werden. Patente dienen als Instrumente strategischen Agierens; *per se* sind sie nicht zwangsläufig wertvoll. Dieser Umstand erklärt, weshalb einige der Patente des Unternehmens, die ich in der Datenbank des Europäischen Patentamts fand, vorzeitig verfallen waren: Patente aufrechtzuerhalten, kostet Jahresgebühren, die Patentinhaber oft nicht mehr begleichen, wenn sie keine Verwertungsmöglichkeiten mehr erwarten. Bedenkt man, wie viele pharmazeutische Entwicklungsprojekte angesichts der hohen Kosten vorzeitig abgebrochen werden (vgl. Reepmeyer 2008: 183), überrascht es nicht, dass „[g]roße Mengen an nicht genutztem geistigen Eigentum […] brach[liegen]“ (ebd.: 189). Was in Patenten geltend gemacht wird, sind optimistische Ansprüche auf potenzielle Anwendungen einer Erfindung – nicht mehr und nicht weniger (vgl. Pottage 2006b: 147). Diese Aussage gilt für sämtliche patentierten Erfindungen; höchstens die Hälfte aller Patente wird ausgeübt und zu vermarktungsfähigen Produkten gemacht (vgl. Kassung 2011: 155). Korreliert der Anteil brachliegender Patente mit der Wahrscheinlichkeit, vor einer etwaigen Markteinführung zu scheitern, dürfte er im Arzneimittelsektor indes besonders hoch sein. Für Patentinhaber ist stets die Frage, wie lange sie gute Gründe für ihren Optimismus sehen – verbunden mit der Frage, wie sie vorgehen, wenn sie nicht mehr davon ausgehen, ein patentgeschütztes Produkt vermarkten zu können. Mitunter werden Patente durchaus eingereicht bzw. aufrechterhalten, um andere Wettbewerber aus einem Marktsegment fernzuhalten; eine Praxis, die als „[p]atent blocking“ bekannt ist (Strathern 2002: 252). Für das Unternehmen ist letztere Zielsetzung kaum bedeutsam. Patente, von denen es sich nichts mehr verspricht, lässt es verfallen. Wenn es Patente anmeldet, steht neben der Absicherungsfunktion vielmehr ein anderer Aspekt im Vordergrund: Mit Patenten kaufen Antragsteller Zeit, um forschen, planen oder verhandeln zu können (vgl. Drahos 2014: 119f.). Patente eröffnen Chancen, Gespräche über eine gemeinsame Weiterentwicklung oder den Verkauf eines Produkts aufzunehmen; sie gewähren sozusagen Zutritt zu den ‚Unterdecks‘ der Pharmaindustrie.[134]

134 Drahos prägt diesen treffenden Ausdruck am Beispiel eines ethnobotanischen Forschungsprojekts: „With its patent, the Jarlamadangah Community bought itself an entry ticket to the lower decks of a global pharmaceutical system. On these lower decks there are the small players such as the biotech start-ups, the

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Patente reicht das Unternehmen nur ein, wenn es „wirklich eigene Forschung selber mach[t]"; eine pleonastische Formulierung, durch die der Leiter der Forschungsabteilung unwillkürlich hervorhob, dass Patente mehr voraussetzen als die routinemäßige Gewinnung von Naturstoffen oder Derivaten (X1, 11.1.2013, P43). Substanzen müssen dafür, wie er weiter ausführte, „bis zu einem bestimmten Grad weiterentwickelt" sein; spezifische Wirkungen sind in Tests hinreichend genau zu ermitteln, denn beansprucht werde stets „die Substanz mit der Aktivität". Häufig wird dieser Punkt erst im Laufe der Kooperation mit einem Partner erreicht; meist habe man „am Anfang des Projekts keine patentfähige Position […], sondern diese wird dann zum Teil im Rahmen des Projekts erarbeitet" (ebd.). In diesem Fall wird zu Beginn also ohne Patentschutz zusammengearbeitet. Zur Absicherung bleiben vertragliche Regelungen und Geheimhaltungserklärungen. Je nachdem, wie weit ein Projekt fortgeschritten ist, werden mit Patenten zudem unterschiedliche Schutzzwecke verfolgt bzw. ist Schutz vor verschiedenen potenziellen Konkurrenten gefragt: Eigene Patente dienen dem Selbstschutz gegenüber Interessenten; gemeinsame Patente dem Schutz gegenüber anderen Firmen im Laufe der Entwicklung oder Vermarktung durch Partner. Dennoch schließen Kooperationsprojekte Asymmetrien bezüglich der Rechte an Resultaten nicht aus, gerade dann, wenn ein Partner die Rolle des Auftraggebers innehat und in der Wertschöpfungskette nachgelagert ist. So ist eine der Optionen, die Auftraggeber bisweilen bevorzugen, am Ende eines Projekts kein Patent anzumelden und stattdessen selbst weiterzuforschen:

> X1: Man trifft eben zusammen mit dem Auftraggeber eine Entscheidung, ob man das denn zusammen patentiert, gemeinsam, weil eben teilweise das Know-how auch von dem Auftraggeber gekommen ist, wenn es ein echtes Zusammenarbeitsprojekt ist. Und zum Teil wird's dann patentiert im Laufe des Projektes oder auch am Ende des Projektes, aber häufig ist es so, dass am Ende des Projektes dann die Ergebnisse komplett an den Auftraggeber gehen und der kann das dann weiterbearbeiten und erst zu einem späteren Zeitpunkt patentieren (ebd.).

Im Normalfall werden nicht allein singuläre Substanzen patentiert, sondern der chemische Raum um diese herum – ein ganzes ‚Paket' ähnlicher

---

universities, private research institutes, public research bodies and so on, all trying to attract the attention of venture capitalists and ultimately the captains of the system, the pharmaceutical multinationals. The chances of a winning ticket are small" (2014: 134).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Verbindungen. In Verhandlungen über den Verkauf oder die Auslizenzierung patentierter Produkte wird Folgendes angeboten:

> X1: [D]er Kandidat halt mit einer Chemie drum herum, die wir gemacht haben, so dass dann ein Patent draus entstanden ist, wo eben nicht nur eine Substanz geschützt ist, sondern schon eine ganze Substanzfamilie. Das ist eben das, was die Pharmafirmen natürlich auch brauchen (ebd.).

Patente, welche die „Chemie drum herum“, einschließen, decken viele – potenziell machbare, obgleich vielleicht niemals realisierte – Abwandlungen eines Wirkstoffs ab. Hierdurch wird der Spielraum umrissen, in dem sich spätere Nutzungsmöglichkeiten entfalten. Für Kunden ist dies von entscheidender Bedeutung; mein Gesprächspartner war sich im Klaren darüber, dass „die Substanz, die wir bisher für am besten halten, […] mit ziemlicher Sicherheit nicht die Substanz sein [wird], die, wenn es denn so weit kommt, schließlich im Medikament landet“ (ebd.). Aus demselben Grund werden Patente, die zur Absicherung in Verhandlungen eingereicht wurden, bei erfolgreichem Vertragsabschluss mitunter in Absprache mit dem Käufer zurückgezogen (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Kunden bietet dies einen klaren Vorteil: Gelingt es nach weiterer Forschung, einen optimierten Wirkstoff zu entwickeln, bleibt noch die volle Patentlaufzeit. Zu Beginn ihrer Laufzeit sind Patente für Außenstehende dabei nicht einmal einsehbar, sie lassen sich quasi spurlos zurückziehen:

> X1: [W]enn [ein Patent] dann schließlich verkauft ist, […] dann kann der Kunde, dem dann ja alle Rechte daran gehören, das Patent wieder zurückziehen. Man reicht ja ein Patent ein und erst nach 18 Monaten wird das öffentlich. Und während dieser Zeit besteht die Möglichkeit, das zurückzuziehen, und dann zählt das praktisch als nicht eingereicht, […] so dass dann Patente, die wir eingereicht haben, doch nie irgendwo auftauchen, weil sie dann wieder zurückgezogen werden. […] Und das sieht dann so aus, als wenn wir gar nichts patentieren, aber es werden eben Sachen eingereicht und dann verkauft und dann wieder zurückgezogen wegen der Laufzeit (X1, 11.1.2013, P43).

Neben der längeren Laufzeit hat diese Vorgehensweise einen weiteren Vorzug: Patente anzumelden ist ein „Akt der Veröffentlichung“ und als solcher „mit einer zumindest gewissen Explizierung des erfinderischen Wissens verbunden, schon alleine deshalb, weil ein Patentanspruch nur dann gewährt werden kann, wenn die Kommunikation zwischen Erfinder und Patentamt bzw. Patentanwälten gelingt“ (Kassung 2011: 156). Ein Min-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

destmaß an Spezifika patentierter Erfindungen offenzulegen, bedingt einen unvermeidbaren, frei verfügbaren Überschuss an Information, welcher der Öffentlichkeit und anderen Wettbewerbern dienlich sein kann, aus Sicht der Patentinhaber jedoch unerwünscht ist (vgl. Strathern 2002: 251). Ein zurückgezogenes Patent gibt Konkurrenten hingegen keine Hinweise, die sie nutzen könnten, um unter Umgehung der geschützten Ansprüche ähnliche Produkte zu entwickeln. Die Spannbreite an Praktiken, welche das Unternehmen im Umgang mit Patenten an den Tag legt, reicht folglich weit.[135] Patente fungieren als Hilfsmittel, das im Kontakt mit Interessenten flexibel und abwägend gebraucht wird. Was zu welchem Zeitpunkt patentiert wird, ist so wichtig wie die Frage, welche Patente wann zurückgezogen werden. Gleichwohl gehen die Wertschöpfungsstrategien über Patentierungspraktiken hinaus: Zugleich setzt das Unternehmen auf vertragliche Vereinbarungen, um sich in Verhandlungen zu schützen, und hält Information vorübergehend oder dauerhaft geheim, um seine Stellung als exklusiver Anbieter seltener Materialien zu sichern, während es andere Details bewusst offenlegt, um die Aufmerksamkeit von Kunden zu wecken.

Der Informationsgehalt und die Materialität der angebotenen Produkte werden mithin auf strategisch motivierte Art und Weise mobilisiert. So werden einerseits isolierte Verbindungen, über die eine begrenzte Menge an Information offen einsehbar ist, ohne Einschränkungen über den Katalog zum Verkauf angeboten, nach Gewicht bestellbar wie andere Waren, wie ein Mitarbeiter betonte: „Wir verkaufen wirklich Substanzen und wirklich Milligramm“ (X1, 2.2.2012, P39)! Im Arbeitsalltag würden „eigentlich vor allem irgendwelche Flüssigkeiten bewegt“ (ebd.). Auch bei der Synthese von Derivaten dienen Naturstoffe, wie mein Gesprächspartner weiter ausführte, vor allem als „Ausgangsmaterial, um aus einer Substanz 500 neue Substanzen zu synthetisieren. Da nutzen wir die Information der Substanz auch nicht, sondern dann brauchen wir eben davon, weiß nicht, 10g oder 100g von der Substanz“ (ebd.). Maßgeblich ist, über eine ausreichende Menge eines Inhaltsstoffs zu verfügen. In beiden Fällen ist es unabdingbar, die jeweiligen Molekülstrukturen zu kennen, doch sind die betreffenden Daten ohne Proben in materieller Form für Dritte nur bedingt hilfreich. Andererseits wird sämtliche Information zu den erforschten Wirkstoffen geheim gehalten, in Verhandlungen nur allmählich offen-

135 Mitunter sucht das Unternehmen hierfür Hilfe bei externen Experten. Neben Patentanwälten beauftragt es teils Berater, um in Verhandlungen nichts falsch zu machen (vgl. X1, 16.1.2015, P563).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gelegt und teils durch Patente geschützt. In diesem Fall ist das Produkt anders beschaffen: „Also da verkaufen wir dann Ideen und Konzepte mehr als Substanzen, die dahinter stecken“ (X1, 11.1.2013, P43). Nachdem in Tests spezifische Wirkungen identifiziert wurden, verengt sich das weitere Vorgehen zunehmend auf den im Laufe der Optimierung generierten Informationsgehalt, weniger auf dessen materielle Bezugspunkte; nach und nach gewinnen Forschungsresultate an Bedeutung:

> X1: [D]a weiß man dann, diese Substanz ist aktiv, und diese Substanz kann eine Basis [sein], um was Neues zu entwickeln. Und dann nutze ich ja die Information der Substanz, und die kann ich dann möglicherweise auf anderen Wegen herstellen oder stelle ich ähnliche Verbindungen auf ganz anderen Wegen her, die dann gar nichts mehr mit der eigentlichen Substanz zu tun haben. Und da werden die Informationen halt […] [wichtig], die eben aber erst mal mit den physikalisch vorhandenen Substanzen generiert werden müssen (X1, 2.2.2012, P39).

Entsprechend unterschiedlich sind die Strategien, die zum Einsatz kommen: Isolierte Naturstoffe stellen zunächst rare, beschränkt verfügbare Chemikalien dar (vgl. Pauli u. a. 2012: 1244). Abgesehen von der Geheimhaltung ihrer Herkunft und einiger Details zu ihrer Gewinnung gibt es in diesem Fall keinen Grund, die Weitergabe von Information einzuschränken. Eine vorteilhafte Positionierung in Wertschöpfungsketten sichert sich das Unternehmen stattdessen durch die Exklusivität der angebotenen Substanzen.[136] Anderweitig kaum erhältliche materielle Ressourcen lassen sich zudem strategisch verwerten, indem Kunden ein exklusiver oder präferenzieller Zugang angeboten wird. Der Wert weiter bearbeiteter Substanzen, also stärker auf Forschung basierender Produkte, geht demgegenüber vor allem auf die genannten „Ideen und Konzepte“ zurück. Mitunter ist ein Transfer chemischer Stoffe erforderlich, um derartige Güter verbreiten zu können; häufig ist relevante Information indes über Veröffentlichungen, Datenbanken oder Gespräche übertragbar, ohne dass eine Weitergabe von Proben notwendig wäre. Diese können obsolet werden, wenn nichts als Wissen um molekulare Strukturen, Wirkmechanismen oder Syntheseprotokolle gefragt ist, um Wirkstoffe zu entwickeln. Demnach unterliegen sol-

136 Mit Wertschöpfungsstrategien, die mit technischen und kommerziellen Monopolen für nicht patentierte Produkte einhergehen, beschäftigt sich Maurice Cassier in einer historiografischen Studie zur Vermarktung der Milzbrandimpfung durch Louis Pasteur (vgl. 2005).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

che Produkte ähnlichen Bedingungen wie andere informationelle Güter, z. B. digitale Daten auf Speichermedien. Sie sind, wie oben erläutert, aufwendig zu produzieren, doch leicht zu kopieren, in Umlauf zu bringen sowie zu speichern, und dementsprechend schwer zu verknappen. Parry betont, was diese allzu ausgeprägte Reproduzierbarkeit für den Wert in Biomaterialien enthaltener genetischer Information impliziert: „[W]hat is most valuable and most in need of protection is not the biological material *per se*, but rather the transmissible content of that biological material, the genetic information embodied in it" (2006: 28). Parrys Aussage gilt auch für die Produkte des Unternehmens: Je weiter die Entwicklung von Wirkstoffen vorangeschritten ist, desto mehr wird auf der Basis von Naturstoffen generierte Information zum maßgeblichen Input, während Proben zu bloßen Rohmaterialien für das *Screening* degradiert werden. Um in erster Linie informationelle Produkte verwerten zu können, ist es aber nötig, den Zugang zu Information und deren Zirkulation zu kontrollieren, ob durch Geheimhaltung, Verträge oder Patente.

Analysedaten, Messwerte und Forschungsresultate sind folglich Gegenstand von Verhandlungen und vertraglichen Regelungen. Übereinkünfte betreffen *beide* Seiten: Je nach dem, in welchem Zusammenhang sie abgeschlossen werden, gewähren sie das Recht auf spezifische Nutzungsweisen von Daten oder Substanzen und schränken mal den einen, mal den anderen Vertragspartner stärker ein. In Gesprächen über den Verkauf von Wirkstoffen sucht das Unternehmen sich gegenüber einem Missbrauch offengelegter Information durch Interessenten abzusichern; die Adressaten bindender Regelungen sind letztere. Isoliert oder optimiert es hingegen im Kundenauftrag Substanzen, beinhalten Verträge oft Sperrfristen oder Klauseln, welche die Handlungsspielräume in umgekehrter Richtung eingrenzen. Insbesondere wird festgelegt, ob, und wenn ja, unter welchen Bedingungen es die gewonnenen Verbindungen und Datensätze selbst erforschen und vermarkten darf. Der Leiter der Forschungsabteilung nannte Beispiele für derartige Einschränkungen:

> X1: Es gibt solche Exklusivitätsklauseln da manchmal drin, dass wir Substanzen produzieren für jemanden, und der darf die […] exklusiv testen und danach dürfen wir dann die […] für uns verwenden. Dann haben wir eben zum Beispiel nur eine Teilmenge der von uns isolierten Menge ausgeliefert, 50mg isoliert und 5mg von jeder Substanz hat der Kunde gekriegt, und den Rest haben wir erst mal liegen gelassen. Drei Jahre dürfen wir nix damit machen und danach dürfen wir sie dann entweder für eigene Forschung verwenden oder auch frei verkaufen (X1, 11.1.2013, P43).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

In anderen Fällen reichen die Einschränkungen weiter: Für einen Auftrag einer japanischen Firma bekam das Unternehmen z. B. fertige mikrobielle Extrakte geliefert. Nachdem deren Inhaltsstoffe isoliert waren, wurden diese mitsamt den fermentierten Stämmen komplett ausgeliefert; weder Substanzen noch Biomaterialien durften in die eigene Sammlung aufgenommen werden. Selbst in diesem Fall – ohne jegliche Möglichkeit, Naturstoffe zu verkaufen oder zu testen – bieten die bei der Analyse generierten Daten freilich einen Mehrwert. Treten z. B. in der NMR-Spektrometrie Muster auf, die aus im Kundenauftrag durchgeführten Projekten bekannt sind, können Molekülstrukturen einfacher geklärt werden: „Wenn wir halt Substanzen isolieren, die wir schon mal für diese Japaner isoliert haben, und die isolieren wir jetzt aus unseren Materialien, dann erleichtert das uns zumindest auch ein bisschen die Arbeit“ (ebd.). Sofern bekannt ist, welche Biomaterialien aufgetrennt wurden, helfen Analysedaten zudem, alternative Quellen bestimmter Naturstoffe ausfindig zu machen. Ob es sich um Datensätze aus Aufträgen oder eigenständiger Arbeit handelt und ob die entsprechenden Proben vorhanden sind oder nicht, spielt dabei keine Rolle:

> X1: Man kann Daten, zum Beispiel die LC-MS-Daten von Extrakten, nutzen, um andere Quellen für Substanzen zu suchen. Wenn wir eine Substanz gefunden haben und die ist nicht in attraktiver Menge verfügbar in der einen Pflanze, dann können wir halt kucken, ob die Substanz irgendwo anders auch noch drin ist, wo wir sie bisher nicht draus isoliert haben (X1, 2.2.2012, P39).

Daten aus jeder Trennung können Muster hervortreten lassen, die zuvor nicht ersichtlich waren. Etwaige Übereinstimmungen stellen indes interpretationsbedürftige Indizien dar, keine eindeutigen Funde:

> X1: [W]ir suchen dann nach der Masse, wir suchen nach einem bestimmten Retentionszeitfenster und alles, was da reinpasst, kann die Substanz sein. Es kann auch eine andere Substanz sein, aber das muss [man] sich dann im Zweifelsfall genauer ankucken, ob sich das bestätigt. Und, naja, mal ist diese Erkennung halt richtig und mal ist sie falsch. Und wenn man dann natürlich taxonomische Daten noch zusätzlich mit ranziehen kann, ist das hilfreich (ebd.).

Mein Gesprächspartner stellte auf das Ziel ab, Verbindungen in höherer Ausbeute oder leichter verfügbaren Materialien zu finden; Daten seien hierfür „wertvoll, aber trotzdem sind sie da nur ein Mittel zum Zweck, um einen besseren Produzenten für diese Substanz zu finden“ (ebd.). Mögen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Daten in diesem Fall auch nichts als ein Hilfsmittel sein, um andere Quellen von Naturstoffen zu entdecken: Datensätze jeglicher Herkunft können den Wert der gesamten Sammlung steigern, teils auch den einzelner bereits vorhandener Materialien, die aufgrund neuer Analysemuster an Attraktivität gewinnen.

Bedenkt man, wie eng und dynamisch Praktiken, die auf den Gebrauch von Naturstoffen als seltene Chemikalien abzielen, mit solchen verflochten sind, die auf damit assoziierten Daten basieren, liegt es nahe, mit Barry von „informational enrichment" zu sprechen (2005: 52). Barry sucht nach spezifischen Eigenheiten pharmazeutischer Wirkstoffe und folgert unter Berufung auf Bensaude-Vincent und Stengers, dass diese „*informed materials*" seien (ebd.):

> [M]olecules should not be viewed as discrete objects, but as constituted in their relations to complex informational and material environments. [...] The molecules produced by pharmaceutical companies are more or less purified, but they are also enhanced and enriched through laboratory practice (ebd.: 52 & 59.).

Für die Zwischen- und Endprodukte des Unternehmens gilt dies nicht minder: Isolierte Substanzen werden ebenso mit Information angereichert. Relevante Informationen können sich auf ihre molekulare Struktur, Wirksamkeit, Metabolisierung und Toxizität wie auch ihren Gehalt und ihre Verbreitung in spezifischen Biomaterialien sowie Analyse- und Trennungsverfahren beziehen. Doch tragen nicht nur die von Barry erwähnten Laborpraktiken zur informationellen Anreicherung von Naturstoffen bei: Daten zu Patenten auf ähnliche Moleküle oder zur Herkunft von Biomaterialien prägen gleichfalls die Möglichkeitsräume, welche im Verhältnis zu anderen Substanzen oder Produkten aufgespannt werden. Es handelt sich um zugleich chemische, biologische, pharmakologische, rechtliche wie auch kommerzielle Beziehungsgeflechte.

Eine sukzessive Anreicherung der angebotenen Produkte erfolgt auch in einem anderen, fast wörtlichen Sinne: Je weiter ein Forschungsprojekt fortgeschritten ist, desto höhere Preise bzw. Beteiligungen sehen Verträge vor. Der nötige Zeitaufwand ist nur ein Faktor, der steigende Preise rechtfertigt. Darüber hinaus verändern sich die bearbeiteten Ressourcen in dem Maße, in dem Unmengen an Daten generiert und neue Zusammenhänge etabliert werden – sogar, wenn es vordergründig um unmodifizierte Substanzen geht. Der eingangs des Kapitels geschilderte Streitfall um die Beteiligung an den potenziellen Erlösen einer Partnerfirma veranschaulicht dies: Auf den ersten Blick war der Naturstoff, mit dessen Optimierung das

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Unternehmen beauftragt wurde, unverändert geblieben; trotz der Herstellung zahlreicher Derivate war es nicht gelungen, die Wirksamkeit des im *Screening* identifizierten *Hit* zu verbessern. An der Struktur und materiellen Zusammensetzung der Substanz hatte sich nichts geändert. Die Argumentation des Unternehmens, dass der Wirkstoff weiterbearbeitet war, ist dennoch plausibel. Berücksichtigt man die vielfältigen Beziehungen, welche das Produkt zu dem machten, was es nunmehr war, ging es nach der vermeintlich erfolglosen Optimierung tatsächlich um eine andersartige Ressource: Ein Wirkstoff, der von umfassender Information zu Aktivitäten und Struktur-Funktionsbeziehungen begleitet wurde und sich gewissermaßen inmitten einer Wolke von Derivaten befand, die allesamt *nicht* besser wirkten. Für Naturstoffe, die über den Katalog angeboten wird, ließe sich ähnlich argumentieren: Umgeben von Tausenden anderer Substanzen in einer nach diversen Kriterien filterbaren Datenbank handelt es sich um neuartige, mit Information angereicherte Ressourcen, selbst dann, wenn Verbindungen mit identischer Molekülstruktur teils auch anderweitig erhältlich sind oder bereits publiziert wurden.

Der Begriff des *informational enrichment* hilft zu verstehen, wie Substanzen relational konstituiert werden, sofern man sie nicht von vornherein auf diskrete, auf molekularer Ebene definierte Objekte reduziert. Maßgeblich ist, dass die Anreicherung mit Information einen *Prozess* darstellt. In Bezug auf mein Fallbeispiel ist dies ohne Weiteres nachvollziehbar: Die angebotenen Waren und Dienstleistungen bilden mustergültig die gesamte Bandbreite von Rohmaterialien für die Forschung hin zu vornehmlich als informationeller Input genutzten Gütern ab; das Unternehmen befindet sich am Übergang von seltenen chemischen Stoffen zu – je nach dem, um welche Produkte es geht – in verschiedenem Maße mit Information angereicherten Ressourcen. Mein Hauptgesprächspartner war sich darüber im Klaren: Im Substanzverkauf und bei der *library*-Synthese drehe sich alles um spezifische Materialien, bei Forschungsprojekten nicht mehr: „[I]m nächsten Schritt, dann, denke ich, dominiert wieder die Information, die man aus diesen Substanzen, aus den Ergebnissen mit diesen Substanzen, zieht“ (X1, 2.2.2012, P39). Das Unternehmen kanalisiert die Entfaltungsmöglichkeiten aus Biomaterialien gewonnener Ressourcen somit in eine Richtung, die ihren Gebrauch als informationelle Beiträge zu weiterer Forschung erleichtert.

Die Unterscheidung zwischen Information und Material bietet gleichwohl nur bedingt eine tragfähige Grundlage, um Forschungspraktiken zu klassifizieren; nicht zuletzt deshalb, weil der Begriff „Information“ sehr weit ist und sich auf verschiedenste Weisen des Umgangs mit Ressourcen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

diverser Beschaffenheit bezieht (vgl. Gere und Parry 2006: 41). Bowker warnt prägnant vor einer verkürzten Sichtweise, die er als „information mythology" bezeichnet und durch folgende Prämisse gekennzeichnet sieht: „In the story that we are looking at, ‚information' can travel anywhere and be made up of anything. Sequences in a gene, zeros and ones in a machine and signals from a satellite are all ‚information' and are thus subject to the same laws" (1994: 233). Demgegenüber arbeitet er heraus, wie viel Arbeit nötig ist, um Information zu einem weithin zirkulierbaren ökonomischen Gut und einer Aussage über die Welt zu machen – „the work that is involved in making this story true" (ebd.). Bowker empfiehlt daher, Informationsökonomien aus einem Blickwinkel zu betrachten, den er als „infrastructural inversion" bezeichnet (ebd.: 235):

> Take a claim that has been made by advocates of a particular piece of science/technology, then look at the infrastructural changes that preceded or accompanied the effects claimed and see if they are sufficient to explain those effects – then ask how the initial claim came a posteriori to be seen as reasonable (ebd.).

Auf mein Fallbeispiel übertragen hieße dies, die Praktiken und Infrastrukturen in den Blick zu nehmen, mithilfe derer aus spezifischen, auf Biomaterialien basierenden Objekten informationelle Ressourcen gemacht werden – Information mithin als Resultat von Praktiken zu begreifen, nicht als ontologische Kategorie. Die Mühe, welche es bereitet, den angesprochenen Übergang zu bewerkstelligen, also Materialien mit Information anzureichern, Daten zu generieren und zu ordnen sowie Güter zu verwerten, die teils aus nichts als Datensätzen bestehen, spricht für sich. Auf diesen Aspekt scheint auch Barry anzuspielen, wenn er betont, dass Moleküle in der Wirkstoffforschung so stark mit Information angereichert seien, dass sich leicht erkennen lasse, wie maßgeblich ihr Informationsgehalt sei (vgl. 2005: 52). Über Laborpraktiken hinaus gilt dies ebenso für andere Handlungszusammenhänge, welche die informationellen Dimensionen wissensbasierter Produkte zur Geltung bringen. So zeichnet sich Information als Ware dadurch aus, dass vor allem der *Zugang* zu Information wertvoll ist, weniger deren materielle Träger (vgl. Greenhough 2006: 448). Dass die gezielte Geheimhaltung von Details und rechtliche Schutzmechanismen eine zentrale Rolle spielen, wenn es um die Verwertung des Zugangs zu solcherlei Gütern und deren Konstituierung als Waren geht, überrascht nicht. Pottage kommt in Bezug auf die Etablierung von Eigentumsverhältnissen in Bioprospektionsprojekten aus anderer Perspektive zu ähnlichen Schlüssen. Neue Technologien – er nennt Beispiele aus der Bioinformatik und

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

der Genomsequenzierung – wirken sich, so Pottage, auf die Materialität von Sammlungen und die erzeugten Daten aus. Was unter „Information“ verstanden werde, nehme hierbei in verschiedenen Konstellationen und medialen Formaten unterschiedliche Bedeutungen an. Sein Vorschlag lautet daher, Information in Verbform zu betrachten, als Akt spezifischer Formgebung.[137]

Folgt man Pottage, lässt sich die Spannung zwischen den materiellen und den informationellen Dimensionen der durch das Unternehmen bearbeiteten Ressourcen auflösen: Dass Biomaterialien, Naturstoffe, Derivate und medizinalchemisch optimierte Wirkstoffe – als unterschiedlich daten- und forschungsintensive Güter – einen vielschichtigen, situativ wie auch medial wandelbaren Charakter aufweisen, liegt auf der Hand, sobald man die Praktiken betrachtet, in deren Rahmen ihre Formgebung und informationelle Anreicherung zustande kommen. Wie der Informationsgehalt dieser heterogenen Ansammlung von Objekten beschaffen ist, kann nicht unabhängig von dessen jeweiliger strategischer Mobilisierung gedacht werden. Zur Aneignung von Forschungsresultaten bzw. mit Information angereicherter Waren dienen neben anderen Strategien auch rechtliche Verfahren, die mitbestimmen, was in spezifischen Konstellationen als Eigentum zählt (vgl. Pottage 2006b: 154). Wie Eigentum konstituiert und als Ware verwertet wird, ist eine weitere Dimension, in Bezug auf die mehr oder weniger informationelle Produkte eine jeweils spezifische Form verliehen bekommen. Letztlich überführt das Unternehmen die Bestandteile von Biomaterialien in hochgradig standardisierte materielle Formate und reichert sie dabei mit viel Aufwand mit ganzen Schichten an Information an. Bisweilen umfassen Produkte am Ende dieses Vorgangs nichts weiter als Datensätze oder verfahrens- bzw. ergebnisbezogene Information, z. B. dann, wenn Erkenntnisse zur Molekülstruktur und den in Tests ermittel-

137 „‚Information‘ acquires multiple meanings and values as it is switched across these media, so much so that, as in bioinformatics, ‚information‘ is better imagined as a verb rather than a noun [.] […] ([I]nformatic) materialities are an effect of a specific „in-forming“ event. So, for example, one might say that the ‚speed-up‘ of bio-information is less an effect of shifting from one term of a distinction to another, from materiality to immateriality, and more an effect of the intermediation of these terms. […] [B]io-information […] is neither tangible nor intangible, neither material nor informational; even within digital media, information is already diffracted into the intermediating elements of code, circuitry, graphic representations, cognitive interpretations, etc., and then multiplied again when it is grafted, replicated and cultured by means of some combination of breeding, recombinant DNA technology and bioinformatic simulations“ (Pottage 2006b: 155f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ten Aktivitäten von Wirkstoffen zum Verkauf stehen. Doch ist dies kein irreversibler, linear ablaufender Prozess; vielmehr erfolgt ein strategischer Einsatz des materiellen und informationellen Charakters der betreffenden Ressourcen. Je nachdem, auf welcher Entwicklungsstufe Produkte angeboten werden und wie sie beschaffen sind, kommen daher verschiedene strategische Vorgehensweisen zum Tragen: Im Substanzverkauf und bei synthetisierten Derivaten sind der exklusive Zugriff auf seltene chemische Verbindungen und die Geheimhaltung bestimmter Detailangaben maßgeblich, um eine vorteilhafte Stellung in Wertschöpfungsketten zu erlangen und aufrechtzuerhalten. Im Rahmen von Forschungsprojekten setzt das Unternehmen hingegen auf vertragliche Vereinbarungen und einen flexiblen Umgang mit Patenten, um sich in Verhandlungen abzusichern. Wie auf Biomaterialien basierende, mehr oder weniger stark informationelle Ressourcen aus ihren Herkunftskontexten gelöst und so als Waren konstituiert werden, betrachte ich im folgenden Abschnitt.

4.3 Wertschöpfung durch De- und Rekontextualisierungsprozesse

Bei einem Besuch in dem Unternehmen hatte ich Samen der Anden-Lupine (*Lupinus mutabilis*) mitgebracht. Nach einer Südamerika-Reise hatte ich einige dieser in den Andenländern als Nahrungsmittel beliebten Samen übrig, die vor dem Verzehr mehrere Tage gespült und gewässert werden müssen, um ihren ansonsten äußerst bitteren Geschmack loszuwerden. Aus diesem Grund war ich gespannt auf ihre Inhaltsstoffe. Dass meine Neugier im Widerstreit zu einer nach den Vorgaben zu *Access & Benefit-sharing* korrekten Vorgehensweise stand, war mir schmerzlich bewusst. Ich hatte die Samen auf einem Markt als Lebensmittel gekauft, nicht als Rohmaterial für die Forschung; etwaige spätere Einkünfte zu teilen, wäre so gut wie unmöglich. Der für die Extraktion zuständige Mitarbeiter hatte andere Sorgen. Aufgrund des hohen Fettgehalts der Samen lösten sich diese in gemahlener Form im üblichen Lösungsmittel zunächst sehr schlecht. Auf meine Frage, was man in diesem Fall tun könne, zuckte er mit den Schultern und meinte schmunzelnd: „Ja, das löst sich nicht alles, aber was sich nicht löst, interessiert uns nicht“ (X6, 5.10.2011, P116). Nach etwas längerer Wartezeit als üblich hatten sich die Bestandteile mehr oder weniger gelöst; wegen der geringen vorrätigen Menge und des im Vergleich zum Fettanteil niedrigen Gehalt an Inhaltsstoffen wurde gleichwohl beschlossen, die Samen nicht weiter aufzutrennen. In einem anderen Fall gab es ähnliche Schwierigkeiten: Ein mexikanischer Maispilz – ebenso ein

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Biomaterial, das jemand aus dem Urlaub mitgebracht hatte (siehe Abschnitt 3.4.1) – sollte vor der Extraktion zerkleinert werden, der Mixer war aber kaputt und für die Feinmühle war der Pilz zu weich. Ein Mitarbeiter überlegte, ob er sich zermörsern ließe; ein Kollege empfahl schlicht und einfach: „Wirf ordentlich Methanol drauf und lass es lange stehen“ (Feldnotizen, 5.10.2011, P111)! Was beide Anekdoten zeigen: Der Ansatz basiert darauf, Stoffe aus bestimmten Materialien zu lösen. Was in welcher Quantität und unter welchen Umständen woraus gewonnen wird, ist ein entscheidender Faktor. Bestandteile, die bei der Trennung auf der Strecke bleiben, spielen nicht einfach keine Rolle bei der weiteren Bearbeitung; der Prozess ist vielmehr darauf angelegt, sie systematisch und rasch loszuwerden. Zugleich gilt: Lösen sich Reinsubstanzen nicht, laufen sie Gefahr, mitsamt den unerwünschten Resten entsorgt zu werden.

Manche Zusammenhänge zu trennen und andere herzustellen, ist für das Geschäftsmodell freilich über die Trennung von Biomaterialien hinaus von Bedeutung. Welche Dinge, Stoffe oder Daten aus bestimmten – u. a. materiellen, ökonomischen, rechtlichen, räumlichen und epistemischen – Kontexten gelöst werden und wie dabei Verbindungen zwischen Akteuren, Orten und Objekten gekappt oder geknüpft werden, prägt Wertschöpfungsbedingungen über verfahrensbezogene Fragen der Naturstoffisolierung hinaus. Kontexte sind dabei nicht als unabhängig von Praktiken existierende Rahmen zu verstehen, sondern als temporär stabilisierte Resultate von Prozessen, durch die Verbindungen hergestellt oder erhalten werden. Sie taugen nicht vornherein zur Erklärung anderer Phänomene, sondern sind selbst erklärungsbedürftig und im Vollzug konkreter Praktiken erfass- und beschreibbar (vgl. Asdal und Moser 2012).[138]

---

138 Kontexte lassen sich auf verschiedene Weise in wissenschaftliche Erklärungen einbinden: „Dourish (2004) introduced two ways in which scientific disciplines approach context: either as ‚representational’ or ‚interactional.’ The former takes context to be a stable container for activity, and describes it in objective positivistic terms, with quantitative data, information on location, and so on. The latter pays attention to the relational, interactional dimensions of context, and sees context as dynamic and contested“ (Brives u. a. 2016: 370). Ob Kontext, wie der Ethnologe Karl-Heinz Kohl in Bezug auf die Präsentation außereuropäischer Sammlungsobjekte in Museen postuliert, durchweg eine Lüge ist, muss im Sinne einer interaktionalen Logik offenbleiben (vgl. 2008). Ohne Kohl ein statisches Verständnis von Kontext als fixem Rahmen unterstellen zu wollen, in den oder aus dem heraus man Objekte oder Phänomene verschieben könnte: In Ermangelung unveränderbarer Bezugsräume, an denen man dies ermessen könnte, kann nicht allgemein die Rede von Kontext als Lüge sein. Doch impliziert jegliche De- und Rekontextualisierung Veränderungen, die neben Wissens-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Das Wegschaffen biologischer Materialien von fernen oder nahen Orten und ihre Konzentration in firmeneigenen Sammlungen markieren mithin einen Auftakt zu De- und Rekontextualisierungsprozessen, die für Anschlussfähigkeit an epistemische und kommerzielle Kreisläufe sorgen. Substanzen zu isolieren, impliziert wortwörtlich, sie aus Biomaterialien herauszutrennen. Zudem werden dadurch die Beziehungen zwischen Materialien und deren Quellen und Lieferanten gekappt bzw. weniger nachvollziehbar gemacht. Die Herauslösung von Naturstoffen aus ihrem – biologischen, geografischen und politisch-administrativen – Herkunftskontext ist daher eine wichtige Voraussetzung für ihre Umwandlung in zirkulierbare, weithin verwertbare Waren. Dekontextualisierung allein bliebe indes unvollständig und wäre dem Gebrauch und der Verwertung von Naturstoffen nicht dienlich; im Zuge ihrer Bearbeitung werden insofern neue Beziehungen etabliert. Dies geschieht etwa, wenn Verbindungen in standardisierten Formaten angeboten werden, um sie mit der weiteren Forschung kompatibel zu machen, oder wenn in Substanzbibliotheken pharmakologische und chemische Gesichtspunkte die Relationen zwischen Wirkstoffen verschiedenster Herkunft neu ordnen.

Im Folgenden arbeite ich in zweierlei Hinsicht heraus, wie Beziehungen zwischen Materialien bzw. Akteuren gelöst und die Kontexte verändert werden, in deren Rahmen Naturstoffe als Ressourcen der Forschung wie auch ökonomischer Wertschöpfung konstituiert werden. Zunächst betrachte ich, wie Bestandteile von Organismen umgewandelt werden, um ihre Diversität zu erschließen wie auch zu standardisieren; anschließend, wie sie aus politischen und rechtlich-administrativen Kontexten gelöst werden, was ihre Vermarktung erleichtert und zugleich ihre Regulierung im Sinne der CBD erschwert.

4.3.1 „*Taking the nature out of natural products*“: Zur De- und Rekontextualisierung der Bestandteile von Biomaterialien

Eine der wichtigsten Leistungen des Unternehmens besteht darin, die Diversität von Biomaterialien und ihren Inhaltsstoffen in standardisierte Formate zu überführen und deren möglichst reibungslose Kompatibilität mit der anschließenden Forschung sicherzustellen. Zu Beginn hantiert der für

---

aspekten Fragen ökonomischer Verteilungsgerechtigkeit und politischer Macht betreffen und mit ungleich verteilten Risiken und Chancen einhergehen können.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

die Extraktion zuständige Mitarbeiter bisweilen mit Hammer, Häcksler oder Feinmühle, um allzu widerspenstiges Pflanzenmaterial in einen geeigneten Zustand zu bekommen (siehe Abb. 14). Bei den meisten Schritten werden hingegen kleine Mengen oftmals fast identisch aussehender Flüssigkeiten in Röhrchen bearbeitet bzw. Daten, die bei deren Analyse ermittelt wurden, ausgewertet (siehe Abb. 15). Ein Mikrobiologe beschrieb diese Engführung im Umgang mit Biomaterialien pointiert mit dem Ausspruch: „Wir sind die großen Gleichmacher“ (X4, 22.2.2012, P255). Seine gesonderte Zuständigkeit beschränkte sich auf die Frühphase der Arbeit mit Pilzen und Bakterien, insbesondere auf die Kultivierung der aus Bodenproben gewonnenen Stämme in Reinkultur. Sobald die Extrakte fermentierter Stämme lyophilisiert, also gefriergetrocknet seien, ließen sie sich analysieren und trennen wie Pflanzenmaterial (vgl. ebd.). Das Ziel ist, Proben aus Pflanzen, Pilzen und Bakterien so aufzubereiten, dass für die nachfolgende Bearbeitung kein Unterschied mehr besteht. Kenntnisse bezüglich ihrer Herkunft aus bestimmten Spezies sind deshalb für viele Tätigkeiten unnötig. Dies bestätigte der Leiter der Forschungsabteilung auf meine Frage, ob seinen KollegInnen im Alltag bewusst sei, woraus die jeweiligen Proben entnommen wurden:

> X1: Völlig irrelevant!
> I: Soweit ich das mitbekommen habe, schauen die Kollegen ja da nicht groß drauf, oder es steht da gar nicht auf dem Vordruck.
> X1: Ja, genau, das ist unwichtig. Auch Pflanze, Pilz oder Bakterium ist relativ unwichtig (X1, 2.2.2012, P37)![139]

Um ein solches Maß an ‚Gleichmacherei‘ zu gewährleisten, liegen für jeden Umwandlungsschritt präzise zu dokumentierende Standardprotokolle vor, die u. a. festlegen, in welchen Lösungsmitteln und in welcher Konzentration Proben die Trennungs- und Analyseverfahren durchlaufen und welche Daten zu erheben sowie in Datenbanken einzutragen sind. Sämtliche Transformationsvorgänge teilen eine offenkundige Stoßrichtung: Die Diversität im Aufbau von Pflanzen und Mikroorganismen soll erschlossen wie auch gezähmt werden. Zunächst sind Naturstoffe gerade *wegen* ihrer Heterogenität und Vielfalt als unersetzbare Quellen neuer chemischer Strukturen gefragt; bei ihrer weiteren Verarbeitung ist zu viel Variabilität

139 Für manche Schritte, z. B. die Strukturaufklärung, trifft dies nicht zu. Hierbei ist es ungemein hilfreich, auf der Basis taxonomischer Vorkenntnisse Strukturelemente rasch erkennen zu können, statt die Analyse lediglich auf durch NMR-Spektroskopie ermittelte Daten gestützt anzugehen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

aber hinderlich. Dies betrifft vor allem Extrakte, also – aus der Sicht von Chemikern – fluktuierende Gemische mehrerer Inhaltsstoffe, die zumeist nicht für die üblichen Testverfahren geeignet sind. Das Leitmotiv der Operationen, die an den Bestandteilen von Biomaterialien vorgenommen werden, könnte wie eine programmatische Überschrift aus einem Fachartikel lauten: „Taking the nature out of natural products" (Harvey 2000: 298). Die Variabilität und Partikularität des Aufbaus einzelner Lebewesen wird in dem Maße eingehegt, in dem isolierte Substanzen anschlussfähig gemacht werden, um ihr Potenzial leichter ausloten zu können. Gleichwohl werden nicht *alle* Differenzen eingeebnet. Um das obige Stichwort aufzugreifen: Gleichgemacht werden der Reinheitsgrad von Naturstoffen, die Form, in der sie angeboten werden, und die Kriterien, nach denen sie kategorisiert werden. Die Industrie verlange eben, wie der Mikrobiologe zur Begründung seiner Aussage ergänzte, Substanzen mit geklärten Strukturformeln im *ready to screen*-Format. Dieser Anforderung gelte es gerecht zu werden:

> X4: Wir kriegen Sachen von außen rein, in allen möglichen Farben und Formen. Da aber nachgelagerte Bereiche so, ja, also so einen Routinebetrieb haben, eine *Streamline* / die brauchen bestimmte Formate, wie Sachen reinkommen und so / sind wir dafür verantwortlich, was immer wir reinbekommen, in akzeptierte Formate zu bringen (X4, 22.2.2012, P23).

Das Ziel ist, Inhaltsstoffe von Pflanzen und Mikroorganismen so aufzubereiten, dass sie sich wie synthetische Verbindungen nutzen lassen: tiefgekühlt gelagert, auf diversen Trägermaterialien lieferbar, mit Substanzen jeglicher Herkunft vergleichbar und in Bibliotheken integrierbar. Proben, die als Träger erwünschter Dimensionen von Diversität – d. h. Diversität auf molekularer Ebene – dienen, werden zu diesem Zweck aus einer unübersichtlichen Vielfalt an heterogenen, vergleichsweise rasch verderblichen Materialien herausgelöst und in standardisierte, an Massentestsysteme angepasste Produkte überführt.

Die biologische Reproduktion von Lebewesen – „thick messy organisms", um einen treffenden Ausdruck der feministischen Wissenschaftsforscherin Donna Haraway zu zitieren (1997: 246) – wird dabei technologisch überformt; ihre materiell wie evolutionär bedingte Flüchtigkeit wird still gestellt. Schwankungen je nach Population, Zeitpunkt der Sammlung, Herkunft, Extraktionsverfahren oder verwendetem Pflanzenteil verlieren nach der Isolierung ihre Bedeutung. Ein streng kontrollierter Anbau von Pflanzen oder Wildsammlungen, die ein hohes Maß an taxonomischer Ex-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

pertise erfordern, sind ebenso hinfällig; Praktiken, die z. B. in der Phytomedizin eine wichtige Rolle spielen und auf spezifische, permanent nachwachsende Pflanzen angewiesen sind. Naturstoffe aus ihrem biologischen Herkunftskontext zu lösen, macht sie zudem langfristig verfügbar; gekühlt gelagert wandeln sie sich kaum noch und bei synthetischer Herstellung bereitet die dauerhafte Produktion zusätzlicher Mengen keine Probleme. Für das Unternehmen ist diese De- und Rekontextualisierung in zeitlicher Hinsicht entscheidend. Beruht Wertschöpfung auf dem Potenzial künftiger Nutzungsweisen, ist es nötig, dieses möglichst lange zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4.1).

Im Vergleich zu Biomaterialien lassen sich isolierte Substanzen darüber hinaus leicht und ohne das Risiko rascher Veränderungen in Umlauf bringen. Mit einem Begriff, den Latour in Bezug auf die Rolle von Inskriptionen für die Produktion und Verbreitung von Wissen geprägt hat: Womöglich lassen sich Naturstoffe als *immutable mobiles* bzw. „unveränderlich mobile Elemente“ verstehen – als Objekte, „die *mobil*, aber auch *unveränderlich*, *präsentierbar*, *lesbar* und miteinander *kombinierbar* sind“ (2006: 266f.). Latours Überlegungen beziehen sich auf schriftliche Spuren, welche die „Mobilität und Unveränderbarkeit“ von Aussagen oder Daten erhöhen (ebd.: 277). An anderer Stelle sind seine Ausführungen indes so weit gefasst, dass es plausibel erscheint, sie auf nicht-schriftliche Objekte zu übertragen; er charakterisiert *immutable mobiles* wie folgt: „*Alles*, was die Mobilität der Spuren, die eine Örtlichkeit über einen anderen Ort erhält, beschleunigt, oder *alles*, was diesen Spuren gestattet, sich ohne Transformation von einem Ort zu einem anderen zu bewegen, wird favorisiert“ (ebd.: 275f.).[140] Dies ist der Ausgangspunkt für das Anliegen des Wissenschaftshistorikers Kijan Espahangizi, am Beispiel der Nutzung von Glasgefäßen

140 Latour verdeutlicht am Beispiel von Pasteurs Milzbrandimpfung, welche Rolle er *inscription devices* für die Verbreitung wissenschaftlicher Fakten beimisst. Im Labor gewonnene Ergebnisse in anderen Kontexten anzuwenden, sei nur möglich, wenn durch die mit viel Aufwand verbundene Zirkulation von Inskriptionen die Voraussetzungen hierfür geschaffen seien: „Scientific facts are like trains, they do not work off their rails. You can extend the rails and connect them but you cannot drive a locomotive through a field. […] Since scientific facts are made inside laboratories, in order to make them circulate you need to build costly networks inside which they can maintain their fragile efficacy“ (1983: 155 & 166). Dass schriftliche Spuren dabei eine Sonderrolle einnehmen, stellt er ausdrücklich klar: „No matter the size, cost, length, and width of the instruments they build, the final end product of all these inscription devices is always a written trace that makes the perceptive judgment of the others *simpler*“ (ebd.: 161). Von einem „semiotische[n] *bias*“ der Latourschen Argumenta-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

in der Forschung eine „Zirkulationsgeschichte nicht-inskribierter Objekte" zu schreiben (2011: 105). Zwar sei hinlänglich anerkannt, „dass sich moderne Wissenszirkulation nicht auf Inskriptionen beschränkt"; „in welcher Weise und unter welchen Bedingungen auch *nicht-inskribierte* Wissensobjekte zu *immutable mobiles* werden", sei bislang jedoch kaum im Detail untersucht worden (ebd.: 107). Espahangizi zeichnet vor diesem Hintergrund nach, wie Gefäße die „Grenzen der Dinge" sichern (ebd.: 109). Stellt man auf die ökonomisch wirkmächtigen Effekte ab, die mit wissensbasierten Ressourcen verfolgt werden, ist seine Leitfrage ohne Weiteres auf mein Fallbeispiel übertragbar: „Welche spezifische Arbeit muss geleistet werden, um nicht-inskribierte Wissensobjekte hinreichend *mobil* und *stabil* zu gestalten, damit diese die erwünschten Fernwirkungen und gesellschaftlichen Machteffekte wissenschaftlichen Wissens entfalten können" (ebd.: 108)? Eine Antwort aus Sicht des Unternehmens liegt nahe: Neben der Abgrenzung zwischen einzelnen Proben, für die u. a. Glasröhrchen und Etiketten in großer Zahl genutzt werden, geht es vor allem darum, Reinsubstanzen langfristig vor einer Degradierung zu bewahren, zumindest in einem solchen Maße, dass sie weniger veränderungsanfällig als Biomaterialien oder Extrakte sind. Nur als annähernd unveränderliche zirkulierbare Produkte bilden sie eine brauchbare Grundlage für Forschungsprozesse, die sich über einen langen Zeitraum ausdehnen und Akteure in diversen Einrichtungen einbeziehen können. Lösungs- und Trägermaterialien, *labware*, Sammlungsverwaltungssysteme und Arbeitsschritte sind daher weitgehend standardisiert; teils mithilfe interner Standardverfahren, teils über industrieweit übliche Ausrüstung, Instrumente und Protokolle (vgl. Janzen 2014: 1163f.). Um Rohmaterialien, Zwischen- und Endprodukte in unveränderter Form zu erhalten, ist es ferner unerlässlich, sie auf Dauer verwechslungsfrei finden zu können. Hierfür sind unspektakuläre, erfahrungsbasierte Alltagsroutinen – z. B. Etiketten so anzukleben, dass sie auch nach jahrelanger Tiefkühlung nicht abfallen – und diverse Lagerungsgefäße und -örtlichkeiten – Röhrchen, Bottiche, Tüten, Kisten, Kühlschränke und Regale – so wichtig wie Datenbanken, die den Standort von Proben

---

tion zu sprechen, ist daher zumindest für die Frühphase der Akteur-Netzwerk-Theorie zutreffend (Espahangizi 2011: 107). Am Fallbeispiel Pasteur lässt sich verdeutlichen, dass unveränderliche *inscriptions* allein nicht genügen: „Um nachhaltig Machteffekte zu erzielen, mussten diese Substanzen fernab vom Pasteur'schen Labor *Wirkungen* reproduzieren können. Auch bei *nicht-inskribierten* Objekten scheint demnach eine gewisse stoffliche und effektive Stabilität erforderlich zu sein, um deren räumliche Mobilität und gesellschaftliche Wirkmächtigkeit zu gewährleisten" (ebd.: 106).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

verzeichnen. Nicht alle *immutable mobiles* sind inskribiert; gleichwohl sind auch nicht-inskribierte Wissensobjekte meist mit *inscription devices* gekoppelt, die eine gezielte Adressierung ermöglichen, ob für die Lagerung, die Weitergabe oder die Einbindung in die Forschung.

Das Ziel, die Zusammenhänge von Wissensobjekten und Aussagen zu vereinfachen und eindeutiger zu gestalten (vgl. Latour 1983: 161), gilt somit für inskribierte wie für nicht-inskribierte Objekte. Stoffe und Daten werden aus denselben Beweggründen in eine Form gebracht, die sie über ihren Entstehungskontext hinaus wortwörtlich anschlussfähig macht: Sie von partikularen kontextbedingten Gegebenheiten zu befreien, gestattet ein „Mehr an Kompatibilität, Standardisierung, […] Zirkulation und relativer Universalität“, wie Latour bezüglich der zirkulierenden Referenzialität wissenschaftlicher Texte erläutert (2002a: 87). Ähnlich ließe sich in Bezug auf die „Stofftrajektorien“ argumentieren, in welche die Produkte des Unternehmens eingebunden sind (Espahangizi 2014: 173). Insofern diese in unterschiedlicher Gewichtung Substanzen und Datensätze umfassen, überlagern sich „Ketten diskreter stofflicher Transformationen und Transfers“ (ebd.: 177) mit zirkulierenden Referenzen im Sinne Latours. In beiderlei Hinsicht sorgen De- und Rekontextualisierungsprozesse für mobile, kompatible und langfristig stabile Ressourcen.

Parry zeigt, in welchem Maße derartige Vorgänge die Materialität zu Forschungszwecken genutzter Bestandteile von Lebewesen betreffen: Diese seien in einer Vielzahl von Zustandsformen verfügbar, allesamt „progressively less corporeal and more informational“ (2004b: 5). Doch impliziere dies, so präzisiert sie an anderer Stelle, keine vollständige Dematerialisierung; auch Daten sind für ihre Speicherung, Weitergabe und Verarbeitung auf materielle Träger angewiesen (vgl. Parry 2004a: 38). Stets erfolge aber eine Rematerialisierung, die künftige Nutzungsspielräume verschiebe: „[T]his process of ‚radical re-materialization‘ […] does affect profoundly the dynamics of transmissibility, radically accelerating the speed with which such materials can be distributed and consumed“ (ebd.: 39). Prägnant spricht sie von „*hypermobile*“ und „*lightweight proxies*“ (Parry 2012: 217). Die Unterscheidung zwischen informationellen und materiellen Gütern werde angesichts dessen in analytischer Hinsicht zunehmend obsolet (vgl. ebd.). Denn zur ökonomischen Wertschöpfung wie auch zur Wissensgenerierung dienen Bestandteile von Biomaterialien in erster Linie dann, wenn sie nicht mehr in ihrer ursprünglichen materiellen Form vorliegen. Der Prozess der De- und Rematerialisierung entfaltet sich in einem Kontinuum sukzessiver Schritte und geht mit einer informationellen Anreicherung einher, wie die Praktiken des Unternehmens nahelegen. Ausschlagge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bend ist nicht allein, wie Inhaltsstoffe aus Lebewesen gewonnen werden und welche materiellen Transformationen sie anschließend durchlaufen; ebenso wichtig ist, inwiefern sie sich aufgrund dessen leichter in Austausch- und Verwertungsbeziehungen einbinden lassen.

4.3.2 „Wir haben keine Möglichkeit, das nachzuvollziehen, und die Ursprungsländer haben erst recht keine“: Rechtlich-administrative und sozioökonomische De- und Rekontextualisierung

Nicht nur ihre Isolierung aus Biomaterialien sorgt dafür, dass Naturstoffe vergleichsweise reibungslos genutzt werden können. Ihre Bearbeitung wird auch dadurch erleichtert, dass sie aus ihren geografischen und rechtlich-administrativen Herkunftskontexten gelöst werden. Nicht umsonst übernimmt das Unternehmen für seine Kunden *sämtliche* mit der Beschaffung verbundenen Mühen und Risiken, auch diejenigen, welche aus unsicheren Nachbestellungen, der Abhängigkeit von Lieferanten oder langwierigen Verhandlungen um den Zugang zu Rohmaterial im Sinne der CBD resultieren können (siehe Abschnitt 2.6). Ein praxisnaher Überblick zur Logistik von Sammlungen für die Pharmaforschung veranschaulicht, wie viel Arbeit sich Firmen sparen, wenn sie Pflanzen bzw. Pflanzenteile von spezialisierten Anbietern erwerben. Der Phytopharmazeut Djaja Djendoel Soejarto zählt mehrere Seiten lang auf, was es im Vorfeld und vor Ort alles zu beachten gelte (vgl. 1993: 98ff.): Von der Beantragung von Genehmigungen und logistischen Fragen im engeren Sinne (wie lässt sich der Sammlungsort erreichen und wie können temporäre Basislager errichtet werden?), über die erforderliche Ausrüstung, die nötigen Arbeitskräfte (teils botanisch geschult, teils für Assistenzaufgaben zuständig) und deren Versorgung hin zur Trocknung und Dokumentation der gesammelten Materialien. Soejartos Ratschläge beziehen sich in erster Linie auf typische Problemlagen, die beim Sammeln im Feld zu bewältigen sind. Darüber hinaus sind beim Import bzw. Export von Proben weitere Hürden zu überwinden, von phytosanitären Vorgaben über Naturschutzrichtlinien, Ein- und Ausfuhrgenehmigungen, die Zollabfertigung und Gesetze zu *Access & Benefit-sharing* hin zu Sicherheitsauflagen für den Postversand bzw. den Transport im Flugzeug – kein banaler Aspekt, da viele Lösungs- und Konservierungsmittel als Gefahrgut zählen (vgl. Renner u. a. 2012). Der als Leitfaden für akademische ForscherInnen gedachte Artikel der Gruppe um den Ökologen Swen Renner wirkt mit seiner mehrseitigen Checkliste bei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nahe abschreckend, dermaßen viele Anforderungen für den Import bzw. Export aus tropischen Ländern zählt er auf.

Verallgemeinerbare Aussagen zum Zugang zu genetischen Ressourcen zu treffen, fällt gleichwohl schwer; eine zentrale Einrichtung, die länderübergreifend sämtliche ABS-Verträge inventarisieren würde, existiert nicht (vgl. Pauchard 2017: 6). Die verfügbaren Zahlen deuten aber darauf hin, dass bislang nur wenige Abkommen zwischen Herkunftsstaaten und an deren Ressourcen interessierten Nutzern abgeschlossen worden sind (vgl. ebd.: 10f.). Eine Studie aus Kolumbien zeigt ferner, dass die Beantragung behördlicher Genehmigungen für Bioprospektionsvorhaben – eine Voraussetzung, doch keine Garantie für einen erfolgreichen Vertragsabschluss – oft mit langen Wartezeiten verbunden ist: Ein Drittel der Antragsteller musste über acht Monate warten und über 40 % zwischen 20 und 65 Monate lang (vgl. Güiza und Bernal Camargo 2013: 159ff.). ABS-Richtlinien bilden somit ein Hindernis für den Zugang zu Biomaterialien, wenn auch bei Weitem nicht das einzige. Trotz allem werden in der Pharmaindustrie regelmäßig Bestandteile von Lebewesen erforscht. Es liegt nahe, dass es andere Wege geben muss, an Naturstoffe zu kommen – ohne selbst zu sammeln, Zugangsbedingungen auszuhandeln oder Proben zu importieren.

Die Leistungen, welche das Unternehmen für seine Kunden übernimmt, umfassen angesichts dessen eine Reihe als lästig empfundener, zeitaufwendiger Tätigkeiten. Häufig sind Aspekte wie z. B. der Umgang mit Zollformalitäten im Alltag bedeutsamer als das heikle Thema des gerechten Vorteilsausgleichs, das freilich mit schwerwiegenden Imagerisiken einhergehen kann. Welches Motiv für Kunden im Vordergrund steht, ist kaum auszumachen; maßgeblich ist gerade, dass ein Kauf über spezialisierte Anbieter im Vergleich zu einem direkten Zugang vor Ort aus *mehreren* Gründen weniger Mühe bereitet. Ähnliche Überlegungen veranlassen das Unternehmen teils ebenso dazu, Material über Händler zu beziehen, wie der Leiter der Forschungsabteilung einräumte:

> I: Also Eure Kunden sparen sich den ganzen Stress mit Verhandlungen und ABS, indem sie es eben über eine Firma wie Euch kaufen?
> X1: Ja, das ist eindeutig so!
> I: Aber glaubst du, das machen die wirklich strategisch, weil sie Stress umgehen wollen, oder [weil] sie sich auch die aufwendige Arbeit mit Extrakten oder so sparen wollen?
> X1: Pfff (..) ich denke schon, dass das beides mitspielt!
> I: Mhm (bejahend) (..) also einfach, weil es für sie Aufwand ist?
> X1: Hm, ja! Teilweise machen wir das auch selber, dass wir Pflanzen bewusst bei Händlern kaufen, um genau sowas zu sparen, oder zum

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> Beispiel, um auch Schwierigkeiten beim Import zu sparen. Also, ehe wir uns mit dem Zoll selber rumärgern, soll das doch lieber jemand anders machen (lacht) (X1, 11.1.2013, P43)!

Bestellungen über Zwischenhändler haben indes zur Folge, dass die Zusammenhänge zwischen weiterentwickelten Produkten und Biomaterialien undurchsichtig werden. Erforschen nachgelagerte Akteure isolierte Naturstoffe weiter, ist dies z. B. für Anbieter von gemahlenen Pflanzenteilen kaum noch nachzuverfolgen. Das Unternehmen dokumentiert alle Bestellungen und schließt mit den Bereitstellern von Biomaterialien bzw. den Behörden in deren Herkunftsländern Verträge über eine Beteiligung an künftigen Gewinnen; verkauft es Wirkstoffe an Kunden weiter, sind diese allerdings nicht an dieselben Bedingungen gebunden. Verträge betreffen lediglich die Vertragsparteien, nicht deren Kunden bzw. Lieferanten:[141]

> X1: [W]ir haben halt unsere Verträge mit unseren Lieferanten und die sind okay. Und unsere Kunden haben Verträge mit uns, und das ist auch okay. Also es ist nicht so, dass man irgendwie CBD versucht zu umgehen oder auch umgeht! […]

141 Dies gilt für alle Bemühungen, die Nutzung genetischer Ressourcen durch Verträge zu regeln: „A contract has potential to regulate the future path of research and development by imposing obligations on the contracting parties to transfer the obligation onwards to their successors; however, only the original parties to such a contract are bound by its obligations. When basing the benefit-sharing obligation on a private law agreement, only the parties to that contract are bound. To bind any succeeding party, they must either go back to the initial contractual partner, in this case the government (or other legitimate representative of the provider), or the first user must enter into an agreement with the second user to substitute him into the contract“ (Tvedt u. a. 2016: 235). Sehen gesetzliche Richtlinien – wie z. B. in Norwegen – vor, vertragliche Verpflichtungen an Folgenutzer weiterzugeben, heißt dies nur, dass Erstnutzer, welche dieser Auflage nicht nachkommen, *ihre* vertraglichen Pflichten verletzen; eine Verpflichtung zum Vorteilsausgleich für Folgenutzer entsteht dadurch nicht (vgl. ebd.). Die 2014 beschlossene EU-Verordnung verlangt in Artikel 4, Absatz 3 von Nutzern nur, ein „international anerkannte[s] Konformitätszertifikat sowie Informationen über den Inhalt der einvernehmlich festgelegten Bedingungen, die für nachfolgende Nutzer relevant sind“, an letztere weiterzugeben (zur EU-Verordnung siehe Abschnitt 2.6). Die Auswirkungen dieser Sorgfaltspflicht sind indes überschaubar, da derartige Konformitätszertifikate bislang nur von wenigen Ländern ausgestellt werden, zumal die EU-Verordnung ausschließlich für Ressourcen gilt, die in physischer Form in den jeweiligen Ländern nach Inkrafttreten des Nagoya-Protokolls im Oktober 2014 gesammelt wurden. Bestellen Firmen Material über inländische Händler, sind sie rechtlich kaum angreifbar.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> I: Aber wenn jetzt Ihr das beim Lieferanten in Deutschland kauft, der das aus China hat oder so, dann müsstet Ihr das über den Lieferanten wieder kanalisieren, der dann mit seinen Lieferanten wieder Verträge hat?
> X1: Mhm (bejahend), genau, ja! Aber das ist, ist normalerweise schon geregelt. […] Da habe ich kein schlechtes Gewissen. […] Also es ist nicht der Grund, [die] CBD zu umgehen, dass man irgendwelche Zwischenhändler nutzt, sondern das hat ganz, ganz andere, viel praxisnähere Gründe (lacht) (ebd.)!

Die *Gründe* für den Rückgriff auf Zwischenhändler mögen andere sein; die *Auswirkungen* dieser Vorgehensweise sind gleichwohl nicht von der Hand zu weisen. Denn vertragliche Verpflichtungen folgen der Entwicklungslaufbahn von Substanzen nicht:

> I: Wenn Ihr dann mit Lieferanten irgendwelche Verträge habt, […] wenn Ihr das dann an Dritte weiterverkauft, dann kommt praktisch diese Vereinbarung mit und der muss das dann auch unterschreiben? Also wenn jetzt Ihr […] Material an Kunden weiterverkauft, der muss das dann praktisch auch zu denselben Bedingungen /?
> X1: Ne, ne! Das können wir ja nicht machen! […] Also in den Verträgen, die wir haben, steht drin, dass die Länder halt praktisch an unseren Einkünften beteiligt sind. Und in den Verträgen, die wir mit unseren Kunden abschließen, steht drin, dass im Falle eines, sage ich mal, Markterfolgs, die Kunden das direkt mit den Ländern aushandeln müssen. [...]
> I: Also letztlich muss man sich auch darauf verlassen, dass die das dann machen. Ihr habt keine Möglichkeit, das nachzuvollziehen?
> X1: Ja, genau! Wir haben keine Möglichkeit, das nachzuvollziehen, und die Ursprungsländer haben erst recht keine! Das muss man schon ehrlich so zugeben (X1, 2.2.2012, P37)!

Die folgende Einschätzung, die laut einer Überblicksstudie in vielen Ländern die Diskussionen um Zugangsmodalitäten prägt, scheint demnach nicht unzutreffend zu sein: „[A]s soon as the genetic resources leave the country they ‚are gone‘“ (Fernández Ugalde 2007: 7). Die Verantwortung für die Erfüllung der Richtlinien zum Vorteilsausgleich mit Herkunftsländern wird dadurch verwässert, den mutmaßlich guten Absichten vieler Beteiligter zum Trotz. Sie wird an Kunden bzw. Lieferanten delegiert, auf deren Redlichkeit man vertrauen muss, ohne ihre CBD-*compliance* überprüfen zu können:

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> I: Und glaubst du, das machen die? Oder wenn dann was draus wird, ist das irgendwie so eine Nebensache, die dann irgendwann mal unter den Tisch fällt?
> X1: Weiß ich nicht! [...] Wir machen es natürlich, kann ich hier wirklich mit gutem Gewissen sagen, weil wir hatten jetzt nämlich kürzlich den ersten Fall, wo das aufgetreten ist (X1, 2.2.2012, P37).

Der angesprochene Fall, in dem das Unternehmen „erstmals in [seiner] Geschichte *royalties* in Höhe von einigen Zehntausend Euro auszahl[te]" (X1, 22.9.2013, P543), veranschaulicht paradoxerweise, weshalb es so schwerfällt, durch *Benefit-sharing* nennenswerte Einkünfte für die Bereitsteller von Biomaterialien zu generieren. Zum einen zeigt schon die Tatsache, dass es seit Firmengründung zum ersten Mal zur Zahlung von *royalties* gekommen ist, wie selten derartige Geldflüsse sind. Dies liege vor allem daran, dass „die Wahrscheinlichkeit, dass da [bei der Forschung; Anm. KA] wirklich was bei rauskommt, […] relativ gering" sei (X1, 11.1.2013, P43). Zum anderen wurde auch in diesem Fall die Verantwortung für weitere Gewinnbeteiligungen an nachfolgende Akteure delegiert. Die Verbindung des Lieferanten zu künftigen Produkten war damit brüchig geworden:

> I: Und Ihr benachrichtigt die [Lieferanten] dann auch, an wen das weitergegeben wurde, damit die sich dann direkt mit denen in Kontakt setzen oder wird das dann komplett den Partnern überlassen?
> X1: Das wird den Partnern überlassen. In dem Fall haben wir jetzt nicht den Namen unseres Kunden weitergegeben, das wurde aber so auch im Detail nicht diskutiert. […] [A]ber [dem Lieferanten] haben wir halt zumindest mitgeteilt, in welches Land das geht, und die [Kunden] haben eben auch unseren Vertrag mit dem Land gesehen (X1, 2.2.2012, P37).

Der Lieferant dürfte, so vermutete der Leiter der Forschungsabteilung, überrascht gewesen sein, als er von den *royalties* hörte; auch deshalb, weil das Unternehmen sich überhaupt meldete. Von dessen Verkaufserfolg hätte der Partner ansonsten womöglich nie erfahren:

> X1: Ich bin mir sicher, dass unser Partner in dem Land damit nicht gerechnet hat, dass wir uns jemals melden würden, wenn da was bei rauskommt. Wahrscheinlich hat er erstmal nicht damit gerechnet, dass dabei was rauskommt, was auch realistisch ist, das ist ja eher der seltene Fall. Aber ich gehe davon aus, dass die schon überrascht waren, dass wir uns dann gemeldet haben (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Mein Gesprächspartner war sichtlich zufrieden; das Unternehmen hatte alles richtiggemacht und konnte endlich einen Partner an Einkünften beteiligen. Die Überzeugung, den Vorgaben der CBD gemäß zu handeln, oder zumindest alles zu versuchen, um die Regeln einzuhalten, äußerten mehrere MitarbeiterInnen. Sie grenzten sich damit von anderen Firmen ab, die ihrer Meinung nach rechtliche Grauzonen ausreizten. Mitunter deklarierten Lieferanten z. B. Bestellungen falsch, sei es, um Naturschutzauflagen zu umgehen, sei es aufgrund von ABS-Richtlinien (vgl. ebd.). Das Ausmaß unsauberer Geschäftspraktiken lasse sich schwer abschätzen; aber „wenn die das so versuchen“, so der Leiter des Forschungsbereichs, gehe er „davon aus, dass sie auch Kunden haben, die das akzeptieren“ (ebd.). Nichtsdestotrotz nahm er an, dass die meisten eigenen Kunden die Bereitsteller von Biomaterialien an ihren Einkünften beteiligten:

> X1: Ja, weiß ich nicht! Also die haben ja nichts davon! Wenn sowas rauskommt, das fällt eh auf den Endkunden zurück, das schlägt halt durch bis zum Ende, bis zu dem, der das viele Geld damit verdient, ob der nun drei Zwischenhändler hat oder nicht! Da kann sich der dann auch nicht mehr rausreden.[142]
> I: Also glaubst [Du], wenn Ihr was verkauft und der Kunde dann daraus irgendwie was herstellt, dass die schon auch noch versuchen, das dann zurückzukanalisieren?
> X1: Ja, da gehe ich absolut von aus!
> I: Also die vertrauen nicht drauf, dass das sowieso so unüberschaubar ist?
> X1: Ich hoffe nicht! Ich glaube, dass das Risiko will heutzutage keiner mehr eingehen. Dazu ist die Bevölkerung da zu sensibel.

142 Dass Vorwürfe bis zum Endkunden durchschlagen können, zeigt sich regelmäßig in Veröffentlichungen von NGOs. Unter dem Titel *Biopiracy watch: a compilation of some recent cases* hält z. B. das *Third World Network* auf der Grundlage einer detaillierten Literatur- und Patentrecherche Firmen wie Avon, Nestlé und DuPont sowie ForscherInnen der *Rutgers University* vor, Heilpflanzen bzw. lokal genutzte Sorten von Kulturpflanzen ohne die nötigen Zugangsgenehmigungen bzw. ohne *Benefit-sharing* verwertet zu haben (vgl. Hammond 2013). In den meisten vorgestellten Fällen bleibt die Herkunft der Biomaterialien unklar; teils handelt es sich um weit verbreitete Spezies, die in diversen Ländern im Gebrauch bzw. erhältlich sind. Die Vorwürfe werden dennoch gegen die Firmen erhoben, die letztlich patentierte Produkte auf den Markt brachten bzw. Patente auf Biomaterialien, deren Anwendung oder Inhaltsstoffe einreichten.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> I: Nur verifizierbar ist es natürlich kaum /
> X1: Verifizierbar ist es im Einzelfall wahrscheinlich schwierig, das ist schon richtig (X1, 11.1.2013, P43).

Die Spannung, die hier anklingt, lässt sich nicht gänzlich auflösen: Eine Art Grundvertrauen in die Rechtschaffenheit der meisten Kunden und Sorgen vor Biopiraterievorwürfen stehen der mangelnden Verifizierbarkeit späterer Nutzungsweisen sowie einzelnen Anbieter, die sich bewusst nicht an die Regeln halten, gegenüber. Mehrere Faktoren sorgen indes dafür, dass Bereitsteller von Biomaterialien in dieser Konstellation systematisch benachteiligt sind. Ein Grund ist, dass Wirkstoffe, die auf Bestandteile von Lebewesen zurückgehen, meist nicht von einzelnen Institutionen von Anfang bis Ende entwickelt werden; die Verbindung zwischen Ausgangsmaterial und Endprodukt ist fragil und schwer nachzuvollziehen (vgl. Tvedt u. a. 2016: 230). Angesichts dessen ist es für Herkunftsländer und Lieferanten schon eine Herausforderung, in Erfahrung zu bringen, dass überhaupt ein Produkt, das Anlass zu einer Gewinnbeteiligung geben könnte, auf dem Markt ist. Eine Fallstudie zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls in Norwegen sieht darin eine große Hürde: „In general, the use of a genetic resource has no obvious external verifiable manifestations that would be controllable“ (Tvedt und Fauchald 2011: 391). Netzwerkartig organisierte Forschungsprozesse und verteilte Verpflichtungen sind in der Industrie der Normalfall; dass beide Aspekte einer verifizierbaren Umsetzung von ABS-Richtlinien nicht förderlich sind, liegt auf der Hand. Selbst dann, wenn sich alle an die Regeln halten, wird dadurch die Möglichkeit untergraben, geschäftliche Transaktionen und zirkulierende Materialien bestimmten Akteuren zuzuordnen. Die Wissenschaftsanthropologin Sarah Franklin fasst diesen Umstand in einer Rezension zu den Monographien von Hayden und Parry wie folgt zusammen:

> The simple principle of taking being reciprocated by giving back becomes so disaggregated across such complicated networks of what [Hayden] calls „multilateral expectations“ and „multidirectional forms of exchange“ that their intentions are lost in a miasma of dispersed responsibility and delayed obligation (2006: 303f.).

Die Rede von multidirektionalen Austauschbeziehungen sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass es um Ketten *bilateraler* Handelsbeziehungen geht, so sehr diese mit zeitlichen Verzögerungen zwischen Erwerb, Bearbeitung und Weitergabe von Ressourcen verbunden sein können. Parry spricht nicht umsonst von „transactions that are ‚suspended‘“ und betont, wie schwer diese zu regulieren seien (2004a: 43); insbesondere, so könnte

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

man ergänzen, in einem System, das auf bilateralen Verträgen beruht, den Vertragsparteien aber nicht ermöglicht, den weiteren Gebrauch verkaufter Produkte nachzuvollziehen. Das Unternehmen dokumentiert z. B. detailliert, von wem es welche Chargen an Material bezogen hat und an wen Substanzen abgegeben werden. Vor- und nachgelagerte Akteure können dies aber nicht überblicken – so, wie das Unternehmen selbst das weitere Geschick verkaufter Produkte nicht verfolgen kann. In welchem Maße die Beziehungen zwischen Biomaterialien und ihren Lieferanten nach und nach gelockert werden, tritt klar zutage, wenn man den Fall, in dem *royalties* ausgezahlt wurden, genauer betrachtet. Für welche Konstellationen war mit dem Partner vor Ort eine Gewinnbeteiligung vereinbart worden und für welche bezeichnenderweise nicht?

> X1: Wir haben in dem Fall […] Bodenproben aus dem Land [bekommen], und wir haben aus dieser Bodenprobe einen Mikroorganismus isoliert, aus dem Mikroorganismus haben wir dann eine Substanz isoliert, und die Substanz ist schon seit 1950 oder sowas bekannt und beschrieben. Aber es ist ungewöhnlich, dass ein Mikroorganismus die in so großer Menge produziert. Und an dieser Substanz hat ein Agro-Unternehmen aus Amerika Interesse gehabt, auch ein kleines Biotech-Unternehmen, und das hat uns praktisch den Stamm abgekauft, der die Substanz produziert.[143]
> I: Also nicht die Substanz, sondern schon das Bakterium selbst?
> X1: Ja, genau. Das war ein Pilz in dem Fall. […] Aber den Stamm halt, und, ja, da haben wir halt eine gewisse Summe dafür bekommen und

143 Neben dem Vatikan sind die USA der einzige Staat, der die CBD nicht ratifiziert hat. Genetische Ressourcen an US-amerikanische Firmen abzugeben, hebt daher rechtlich einforderbare Ansprüche auf einen Vorteilsausgleich auf. Der Ökonom Joseph H. Vogel betont dies in aller Deutlichkeit: „The failure of the US to ratify the CBD has serious ramifications for benefit sharing inasmuch as US-based firms have no mandate to comply with the letter and spirit of the CBD“ (2000: 6). Auf freiwilliger oder vertraglich vereinbarter Basis sind Ausgleichszahlungen möglich; doch gibt es keine gesetzliche Grundlage, um dies zu erzwingen. Dennoch hat die CBD die Grenzen des als zulässig Betrachteten verschoben: Trotz der fehlenden Rechtsgrundlage sind auch US-amerikanische Firmen Adressaten von NGO-Kampagnen; der Vorwurf der Biopiraterie ist für US-Konzerne ebenso geschäftsschädigend, selbst dann, wenn sie höchstens gegen ausländische Gesetze verstoßen haben können. Hayden fasst die dahingehenden Auswirkungen der CBD wie folgt zusammen: „[T]he Convention has established an idiom of expectation and (we might even say) accountability that has made some powerful marks on the shape of academic and industrial resource collection worldwide“ (2003: 65).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> in dem Vertrag mit dem Land war halt festgelegt, dass, wenn wir Materialien verwenden, ohne dass es eine biologische Aktivität zu diesen Substanzen gibt, die wir gefunden haben, dann sind sie mit X-Prozent – also, es war schon ein zweistelliger Prozentsatz – sind sie beteiligt. Und wir haben denen jetzt von unserem Erlös da zig Prozent überwiesen (X1, 2.2.2012, P37).[144]

Verkauft wurde also ein ganzer mikrobieller Stamm, für einen Preis, der deutlich höher lag als die laut eigener Einschätzung eher geringen Erlöse, die üblicherweise im Substanzverkauf erzielt werden. Werden Naturstoffe für vergleichsweise niedrige Beträge abgegeben, ist hingegen keinerlei *Benefit-sharing* vorgesehen:

> X1: Also, wenn wir eine Substanz aus einer kenianischen Pflanze isolieren und die dann wieder für ein paar Euro verkaufen, dann führen wir halt von den paar Euro keine zwei Cent nach Kenia ab, sondern das ist in den Verträgen schon festgelegt […], dass das über einem bestimmten Level sein muss, über einem bestimmten Sockelbetrag […], dass es zu solchem *Benefit-sharin*g nur kommt, wenn wir einen gewissen Mindestumsatz, […] mindestens ein paar Tausend Euro mit einem Material machen.
> I: Und der wird durch bloßen Substanzverkauf nicht erreicht?
> X1: Der wird durch bloßen Verkauf von Reinsubstanzen […] nicht erreicht. Das ist jetzt keine böse Absicht von uns, aber es ist schon irgendwo sinnvoll, weil wir stecken ja auch einen gewissen Aufwand rein. Es rechnet sich dann erst, wenn es schon ein paar Zigtausend Euro sind, die dabei rauskommen, und das passiert halt wirklich sehr, sehr selten (X1, 25.8.2011, P41, & 11.1.2013, P 43).

Nicht alle Nutzungsformen lösen somit eine Verpflichtung zur Gewinnbeteiligung aus. Chancen, den vereinbarten Sockelbetrag zu überschreiten, bestehen nur in Ausnahmefällen, z. B. dann, wenn weiterentwickelte Leitstrukturen, große Mengen einer Substanz oder ganze Stämme verkauft

144 Werden Substanzen ‚mit Aktivitäten' als Wirkstoffe verkauft, liegt die prozentuale Beteiligung niedriger; der ausgezahlte Gesamtbetrag kann aber größer sein, da sich mit fortgeschrittenen Projekten höhere Erlöse erzielen lassen. Eine niedrigere Gewinnbeteiligung für Lieferanten sah mein Gesprächspartner für diesen Fall als gerechtfertigt an, da der Beitrag isolierter Substanzen zum Gesamtresultat gemessen am geleisteten Forschungsaufwand weniger maßgeblich sei (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Im Gegensatz dazu war im Fall des verkauften Pilzstamms vor allem die materielle Exklusivität eines Fundstücks ausschlaggebend, nicht so sehr Forschungsresultate.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

werden. Deshalb, so gestand mein Gesprächspartner ein, „betrifft uns [die] CBD hier im täglichen Betrieb eigentlich sehr wenig“ (X1, 25.8.2011, P41). Im Substanzverkauf regelmäßig Gewinnbeteiligungen zu zahlen, wäre „einfach nicht […] verwaltbar“ (ebd.). Die anfallenden Transaktionskosten wären in Anbetracht der geringen Summen, die jeweils anfielen, zu hoch: „[W]ir verkaufen ja dauernd irgendwelche Substanzen aus entsprechenden Materialien […]. Damit ist auch keinem gedient, wenn da Minibeträge irgendwohin fließen. […] Das lässt sich so nicht organisieren“ (ebd.). Abgesehen davon, dass der nötige Verwaltungsaufwand kaum eine andere Wahl lasse, schätzte er dieses gestufte Kompensationsmodell – ein Grundpreis für die Lieferung von Materialien mit einer Gewinnbeteiligung ab einer gewissen Schwelle – als CBD-konform und weitgehend fair ein:

> X1: Wir haben, aus unserer Sicht zumindest, CBD-konforme Verträge mit Partnern aus El Salvador, aus Kenia und aus ein paar anderen Ländern. […] [D]ie Verträge [sind] halt so gemacht, dass […] die Kollegen halt, die die Pflanzen sammeln, dafür kriegen sie halt einen gewissen […] Grundstock, einen gewissen Preis, so dass sie irgendwie, sage ich mal davon, na, leben können ist vielleicht übertrieben (lacht) / aber dass zumindest mit dem Pflanzensammeln selber […] und dem Herschicken, dass sie damit schon so viel Geld verdienen, dass sie nicht darauf angewiesen sind, dass in 30 Jahren dann mal irgendwas bei rauskommt. Da muss man dann natürlich denen auch wirklich ehrlich so sagen, dass die Chance, dass da was bei rauskommt, die ist halt verschwindend gering (ebd.).

Die Aussage lässt erkennen, dass Lieferanten von Biomaterialien wie auch Naturstoffanbieter einem heftigen Preisdruck ausgesetzt sind, dem sich niemand entziehen kann, und zugleich allesamt vom Wohlwollen der jeweils nachgelagerten Instanz abhängen. In dieser Konstellation ist es kaum vorstellbar, dass Kunden des Unternehmens bereit wären, vor dem Kauf für jede einzelne Substanz Verträge zu unterzeichnen, die eine Gewinnbeteiligung für die Bereitsteller von Biomaterialien vorsehen, also mindestens zwei Transferschritte zurückreichen. Naturstoffe ohne bekannte Aktivitäten fänden in diesem Fall vermutlich schlichtweg keine Abnehmer. Denn einer der Vorzüge der angebotenen Substanzen besteht aus Sicht von Kunden gerade darin, dass sie Zugang zu chemischer Diversität gewähren, *ohne* mit Ansprüchen Dritter und daraus resultierenden Pflichten und Risiken verbunden zu sein. Im Vergleich zu anderen praktischen Vorteilen beim Erwerb über Zwischenhändler mag dieser Aspekt kaum ins Gewicht fallen; doch werden Kunden hierdurch zweifellos weniger an-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

greifbar gegenüber etwaigen Vorwürfen, ihre Verpflichtungen nicht erfüllt zu haben, als wenn sie direkten Kontakt zu Lieferanten aufnähmen. Das Unternehmen selbst mag noch Ansprüchen seitens der Bereitsteller von Biomaterialien ausgesetzt sein; die Käufer isolierter Naturstoffe sind dies nicht mehr, sofern sie sich nicht ausdrücklich darum bemühen, Beziehungen zu deren Herkunftskontexten herzustellen. Im Substanzverkauf wird Verantwortung nicht zwangsläufig weiterdelegiert: *De facto* ist die Kette der Verbindlichkeiten meist gekappt. Durch die CBD wurden Biomaterialien, die zuvor frei zugänglich waren, zu Ressourcen „with (new kinds of) potential claimants attached" (Hayden 2003: 65); hier werden mögliche Anspruchsteller wieder von Naturstoffen abgelöst.

Verbindungen zu Herkunftskontexten systematisch zu lösen bzw. nicht weiter zu transportieren, prägt mithin das Geschäftsmodell. Im Vergleich zu herkömmlichen Ansätzen der Naturstoffforschung spielt dieses dekontextualisierende Moment eine größere Rolle: Werden, wie ansonsten üblich, zunächst Extrakte auf ihre Aktivitäten untersucht, konzentriert sich die Arbeit oft auf wenige Wirkstoffe, die weiterentwickelt und durch Patente geschützt werden; die Verpflichtungen, welche mit Beziehungen zu vor- und nachgelagerten Akteuren einhergehen, werden folglich nicht im selben Maße verwässert, zumal häufig wenigstens die verwendete Spezies offengelegt wird. Bei Forschungsprojekten des Unternehmens verhält es sich ähnlich: In diesem Fall werden *Benefit-sharing*-Mechanismen nicht gänzlich ausgehebelt, denn über einer gewissen Schwelle werden *royalties* beglichen; zudem werden Kunden auf die Herkunft der jeweiligen Biomaterialien hingewiesen und in Patenten einige Details publiziert, was ein gewisses Maß an Nachvollziehbarkeit gewährleistet.

Wie diese verschiedenartigen Szenarien andeuten, liegt bei Ressourcen, die in langen Wertschöpfungsketten von mehreren Akteuren bearbeitet werden, nicht auf der Hand, wann überhaupt ein ‚Produkt' in einem für Zwecke des Vorteilsausgleich relevanten Sinne auf dem Markt ist. Im wörtlichen Sinne kann, wie eine juristische Quelle geltend macht, *jeder* Verkauf eines Zwischenprodukts als marktförmige Transaktion zählen, für die *royalties* anfallen; in der Praxis sei es aber kaum machbar, sämtliche Transferschritte unabhängig von ihrem kommerziellen Ausmaß und ihrem Beitrag zu einem Endprodukt gleichzubehandeln (vgl. Tvedt u. a. 2016: 234): „How can any of these transactions be ‚the product', when other steps in a value chain are not considered as products for the purpose of triggering benefit-sharing obligations" (ebd.)? Willkürliche Festlegungen, z. B. über Sockelbeträge, sind beinahe unvermeidbar und bieten pragmatische Lösungen; gleichwohl können sie weitreichende Folgen haben, u. a.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dann, wenn isolierte Substanzen ohne weitere Verbindlichkeiten und Information zu Herkunftsländern bzw. Lieferanten veräußert werden.

Darüber hinaus nimmt die Bindungskraft von Verpflichtungen, die an Biomaterialien gekoppelt sind, im Laufe der Verarbeitung daraus gewonnener Ressourcen tendenziell ab, während in einer gegenläufigen Bewegung die potenziellen Erlöse wachsen. Aus juristischer Sichtweise lässt sich dies auf mangelnde vertragliche Beziehungen zwischen Bereitstellern von Materialien und nachgelagerten Nutzern, die mit Endprodukten Einkünfte erzielen, zurückführen.[145] Parry stellt demgegenüber darauf ab, dass die Bestandteile von Lebewesen sukzessive in informationelle Güter umgewandelt – neutraler gesagt: mit Information angereichert – werden. Es handle sich zunehmend um anders beschaffene Ressourcen: „[A] new resource (genetic and biochemical information) that is slippery and, because of its inherently dynamic and mutable constitution, extremely difficult to monitor or track“ (2000: 392). Verbindungen zu den Quellen von Biomaterialien werden dabei nach und nach ausgehöhlt:

> At first remove, when material remains in largely corporeal form, […] the payment of some sort of compensation is usually agreed. However, *as the material begins to travel and unravel*, with each successive use, each successive remove, this commitment weakens a little further. The less material, and more informational, these resources become, the poorer, it seems, is the probability that source countries will receive any compensation or return for their use (Parry 2004b: 196f.).

Aus dem Blickwinkel der Informationsökonomik überrascht dieser Schluss nicht (siehe Abschnitt 4.2). Doch liegen die oft beklagten Schwierigkeiten, Transaktionen zum Zwecke des *Benefit-sharing* nachzuverfolgen, nicht ausschließlich an den – in der Literatur regelmäßig als fehlerhaft kritisierten (vgl. z. B. Ruiz Muller 2015; Vogel u. a. 2011) – Prämissen der CBD, die größtenteils als informationellen Input genutzte Ressourcen so regulieren,

145 „Further downstream in the process, the link between genetic resources and the product/benefits created may become less clear. […] [T]he first user – which has a contract with the provider/government – is usually not the entity within the development chain that creates large revenues. In fact, that entity is often an academic institution, researcher or small bioprospecting company. Although creating the highest value, users later in the value chain are usually not bound by the initial contract“ (Tvedt u. a. 2016: 234).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

als ob sie materielle Güter wären.[146] Werden einige Milligramm einer Probe in materieller Form weitergegeben, können Verbindungen zu Herkunftskontexten nämlich ebenso abreißen. Im Fall des Unternehmens sind, wie oben erläutert, isolierte Naturstoffe, also *weniger* weit entwickelte, nach Gewicht abgegebene Produkte sogar radikaler von den Bereitstellern von Biomaterialien abgelöst als stärker mit Information angereicherte Ressourcen wie z. B. Wirkstoffe. Allgemein liegt Parry indes richtig: Jeder Transfer droht die Beziehungen zu Lieferanten und Ursprungsländern zu untergraben, insbesondere dann, wenn in erster Linie mit Information gehandelt wird, die auf der Grundlage von Lebewesen generiert wurde. Maßgeblich für die Auswirkungen einer Transaktion sind neben der Beschaffenheit der transferierten Ressourcen die De- und Rekontextualisierungspraktiken, welche die Verbindlichkeiten und Ansprüche modellieren, die Produkte begleiten. Dabei geht es u. a. um folgende Fragen: Welche Rechte und Informationsansprüche werden Lieferanten in Verträgen eingeräumt? In welchen Fällen finden die vertraglichen Bestimmungen Anwendung? Stets in vollem Maße oder erst ab einem Schwellenwert? Welche Details bezüglich einer Transaktion werden vor- bzw. nachgelagerten Akteuren wann und unter welchen Bedingungen mitgeteilt? Und welche Kontrollmöglichkeiten werden Anbietern von Biomaterialien oder Naturstoffen dadurch eröffnet bzw. verwehrt?

Dass die Bindungskraft von Verpflichtungen mit jedem Transfer und jeder Umwandlung eines Produkts abnimmt, lässt sich schwer vermeiden; allenfalls ist der Gradient zu beeinflussen, mit dem sie nachlässt. Bestandteile von Biomaterialien als Ressourcen der industriellen Forschung zu erschließen, setzt voraus, dass sie an die Anforderungen der Kunden angepasst werden; Beziehungen zu Herkunftskontexten, die Risiken oder Mühen für nachgelagerte Akteure bedeuten, neigen angesichts dessen zu verwischen. In einem System, das auf Ketten bilateraler Verträge beruht, erfordert dies nicht einmal ausdrückliche Absicht, ganz im Gegenteil: Sämtliche Zusammenhänge zu wahren, ist aufwendig und in manchen Geschäftsmodellen so gut wie ausgeschlossen. Die Umsetzung von ABS-Richtlinien in der Naturstoffchemie und der Pharmaforschung bildet inso-

146 Artikel 2 der CBD definiert genetische Ressourcen wie folgt: „‚Genetic resources‘ means genetic material of actual or potential value. […] ‚Genetic material‘ means any material of plant, animal, microbial or other origin containing functional units of heredity“ (Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2011a: 5). Für eine Analyse des Anwendungsbereichs und der Hintergründe des Begriffs „genetische Ressourcen“ siehe Tvedt und Schei (2014).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fern ein Paradebeispiel für eine Grauzone, in der es selbst Akteuren mit guten Absichten nicht leichtfällt, Pflichten und Zuständigkeiten eindeutig zu benennen. Mitunter bleibt nur, auf die nicht im Detail verifizierbare Rechtschaffenheit von Lieferanten und Kunden zu vertrauen und Verantwortung zum Teil an diese zu delegieren. Der Leiter der Forschungsabteilung räumte dies ein: Man könne niemals alle Angaben von Bereitstellern kontrollieren; persönliche Kontakte seien daher hilfreich: „[M]an muss da eben, naja, ein gutes Gefühl [haben], dass die eben das machen, was in ihrem Land auch erlaubt ist“ (X1, 25.8.2011, P41). Doch selbst der beste Eindruck gewähre keine Gewissheit: „Manche Dinge kann man da natürlich nicht wirklich nachvollziehen, ob das 100-prozentig einwandfrei ist. […] [D]a kann man natürlich davon ausgehen, die müssen das legal herbekommen haben, aber das wissen wir auch nicht“ (X1, 2.2.2012, P37).

Ambiguitäten in Wertschöpfungsketten sind allerdings nicht immer hinderlich; je nach Situation können Beteiligte davon sogar profitieren. Für Firmen kann es mitunter vorteilhaft sein, nicht genau nachvollziehen zu können, welchen rechtlichen Status von anderen Anbietern gelieferte Materialien haben bzw. in einer Position zu sein, in der ein solches Nichtwissen legitim erscheint. Nicht zufällig ist in einer Studie zur Organisationspraxis internationaler Bürokratien die Rede vom „strategic value of certain kinds of ambiguity“ (Best 2012: 86). Jegliche Bemühung, Ordnung und Wissen zu generieren, erzeuge spezifische Ambiguitäten, die in einigen Fällen nützlich seien, da sie ein flexibles Agieren in wechselnden Kontexten gestatten; zugleich können sie bestehende Machtasymmetrien verstetigen, indem sie Verpflichtungen verwischen (vgl. ebd.: 86f.). Nichtwissen ist somit nicht das Gegenteil von bzw. ein Mangel an Wissen, sondern das Resultat spezifischer Praxiszusammenhänge, teils vor dem Hintergrund ökonomischer Anreize oder Motive (vgl. Fernández Pinto 2015).

Dass die beteiligten Akteure bei der Umsetzung von ABS-Richtlinien mit mehrdeutigen Regelungen und Sachverhalten sowie unklaren Zuständigkeiten zu tun haben, liegt auf der Hand. Manche Entscheidungen des Unternehmens folgen daher einer Art rechtlichem Bauchgefühl. Der Beschluss, Biomaterialien vorrangig aus EU-Ländern zu bestellen bzw. dort sammeln zu lassen, gehorcht z. B. keiner stringent begründeten rechtlichen Unterscheidung. Zum Zeitpunkt meiner Feldforschung war die entsprechende EU-Verordnung noch nicht erlassen; demnach war der Zugang zu genetischen Ressourcen in der EU ungeregelt, was sich in der folgenden Einschätzung des Leiters der Forschungsabteilung widerspiegelte: „Genauso legen wir das halt auch aus, dass es bisher nicht verboten ist, und deshalb machen wir uns natürlich keine Gedanken, wenn wir irgendwelche

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Pflanzen aus europäischen, aus EU-Ländern bekommen" (X1, 2.2.2012, P37). Im Grunde gelten ABS-Normen gleichwohl in allen Ländern, die entsprechende gesetzliche Regelungen erlassen haben, ob sie zur EU gehören oder nicht. Dennoch differenzierte mein Gesprächspartner zwischen vage abgrenzbaren Gruppen von Ländern; deren Unterteilung hatte vermutlich mehr mit gefühlter Nähe und bereits etablierten Kontakten zu Partnern zu tun als mit der Rechtslage:

> X1: Wir sehen [das] schon ein bisschen kritischer bei den neuen EU-Ländern. Also ganz locker gehen wir da halt mit Frankreich, Spanien, Griechenland um, aber Bulgarien, Rumänien, da hat man schon eher, sage ich mal, zumindest das Gefühl, dass man sich da eigentlich [anders] verhalten müsste. […] Wobei, es wird natürlich immer schwieriger, je weiter die EU sich ausdehnt. Also wenn jetzt die Türkei auch noch irgendwann EU-Mitglied würde, dann, ich weiß nicht, hätte ich da noch eher das Gefühl, dass ich die Türkei, zumindest […] Kurdistan oder Zentralanatolien eher behandeln müsste, wie ich eigentlich auch ein Nachbarland wie Iran zum Beispiel behandeln würde, als ein Land wie Frankreich (ebd.).

Materialien nach politischen und biogeografischen Kriterien klar außereuropäischer Herkunft unterliegen demgegenüber in der Sichtweise der Akteure, mit denen ich sprach, eindeutig der CBD.[147] Ambivalenzen treten auch dann zutage, wenn Pflanzen, die als Nahrungsmittel im Handel sind, als Ressourcen für die Forschung dienen. Der Anspruch meines Gesprächspartners, dass „die Leute in den Ursprungsländern wissen sollen, was damit gemacht wird" (ebd.), wird in diesem Fall unterlaufen:

> X1: Naja, wenn man's jetzt ganz auf die Goldwaage legt, wüssten sie es ja nicht, wenn man dort Nahrungsmittel als Nahrungsmittel einkaufen würde und sie jetzt eben hier untersucht, ob sie den Salzgeschmack reduzieren, und da dann halt ein ganz anderes Produkt macht, was nicht wirklich der ursprünglichen Verwendung noch ent-

147 Dabei ist allen Beteiligten klar, dass Staatsgrenzen und Vegetationszonen nicht zusammenfallen; die EU-Außengebiete in der Karibik oder im Indischen Ozean bieten z. B. eine Möglichkeit, unter EU-Recht tropische oder subtropische Spezies zu erkunden. Ein Mitarbeiter einer Industrieorganisation erläuterte mir so, was Firmen versuchen können, wenn der Zugang zu genetischen Ressourcen in tropischen Ländern zu mühsam ist: „[O]der [ich] gehe dann nach La Réunion, das ist dann französisch, und dann habe ich da jetzt keine großen Schwierigkeiten" (X5, 3.8.2011, P7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> spricht. Ganz formal hätte man schon auch gegen die CBD verstoßen (lacht) (ebd.)!

Die Unterscheidung zwischen „sales of biological resources for bulk purposes“ und – im CBD-Jargon – „the utilisation of the genetic material“ ist eine grundlegende Prämisse des ABS-Regimes (Tvedt u. a. 2016: 231); eine eindeutige Abgrenzung zwischen Forschung an Biomaterialien und deren Gebrauch als Massengut bleiben die CBD und das Nagoya-Protokoll jedoch schuldig (vgl. ebd.). In der Praxis kann die Trennlinie zwischen *biotrade* und *bioprospecting* ohnehin verschwimmen, wie u. a. eine Fallstudie zu südafrikanischen Pflanzen darlegt (vgl. Wynberg u. a. 2015). Insbesondere betrifft dies essbare Pflanzen: Selbst dann, wenn mit der Isolierung von Naturstoffen eine forschungsbasierte Nutzung angestrebt wird, die klar unter die Regelungen der CBD zu fallen scheint, kann bei einfach zu beschaffenden essbaren Pflanzen – im Gegensatz zu extra beauftragten Wildsammlungen – der Gedanke fernliegen, dass sie langfristige Verbindlichkeiten auslösen oder Verhandlungen erfordern könnten. Zur Veranschaulichung verwies mein Gesprächspartner auf ein Extrembeispiel: „Wenn wir eine Banane nehmen und die [im Supermarkt] kaufen, dann ist das kein CBD-Thema“ (X1, 2.2.2012, P37). In anderen Fällen blieben ihm Zweifel:

> X1: [I]m Bereich essbare Pflanzen, da ist […] immer noch bei uns eine große Unsicherheit da, was man da darf und was man da nicht darf, ab wann jetzt CBD relevant wird und ab wann das nicht [mehr] relevant [ist]. […] Da besorgen wir uns schon Pflanzen, die irgendwo gegessen werden auf der Welt, und da finde ich, ist man häufig in der Grauzone, wo man nicht wirklich weiß, ist das jetzt echt ein CBD-relevantes Thema oder nicht? […] Was ist mit kultivierten Pflanzen, die im Extremfall auch nur lokal kultiviert werden? […] [W]enn es jetzt eine […] Pflanze ist, die nicht ganz so verbreitet ist […], die eben auch vor allem schwerpunktmäßig in einem Land angebaut wird und dort meinetwegen auch lokal häufig verzehrt wird, aber hier in Europa überhaupt kein Thema ist, ist das ein CBD-relevantes Thema? Was ist mit, weiß ich nicht, Kolanüssen, die aus Nigeria kommen? Kein Mensch isst hier Kolanüsse, in Afrika ist das gang und gäbe. Fällt das jetzt unter CBD-Regulation (ebd.)?

Essbare, nicht als exotisch angesehene Pflanzen werden also nicht als CBD-relevant gesehen. Doch geschieht dies nicht unter Berufung auf die Rege-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lungen des für einige kultivierte Spezies geltenden ITPGRFA[148] – ein Stichwort, das in keinem der Interviews fiel –, sondern auf der Grundlage eines Bauchgefühls, das Ressourcen und ihre Anbieter nach dem Grad ihrer Vertrautheit unterteilt. Im Umgang mit Ambivalenzen sind Faustregeln und ein vage begründetes gutes Gefühl unerlässlich; eine grobe Leitlinie lautete wie folgt: „[W]ir legen es halt so aus, dass das, was ich hier in einem Asia-Laden bekäme, dass das kein echtes CBD-Problem sein kann" (ebd.). Lassen sich dermaßen zentrale Unklarheiten – trotz des guten Willens der Beteiligten – nicht ausräumen, drängt sich der Eindruck auf, dass das gesamte System zur Regulierung des Vorteilsausgleichs dysfunktional ist.[149] Schärfer formuliert: Insofern es aussichtslos ist, darauf zu beharren, sämtliche Regelungen wortwörtlich zu befolgen, ohne die Zirkulation von Biomaterialien bzw. daraus erzeugten Ressourcen beinahe zum Stillstand zu bringen, bildet eine gewisse Unschärfe auf allen Seiten eine Voraussetzung für den routinemäßigen Handel mit bio-basierten Forschungsobjekten. Meinen GesprächspartnerInnen war bewusst, dass das Geschäftsmodell ihres Arbeitgebers zur Verwässerung von Verantwortung zugunsten nachfolgender Akteure beiträgt und vielleicht sogar davon profitiert. Ihnen diesbezügliche Absichten zu unterstellen, ist freilich unnötig. Viel-

148 Das *International Treaty on Plant Genetic Resources for Food and Agriculture* (ITPGRFA), das unter dem Dach der *Food and Agriculture Organisation of the United Nations* (FAO) verabschiedet wurde, sieht ein multilaterales System für kultivierte, als Nahrungsmittel verbreitete Pflanzen vor. Für derzeit 64 in Annex I des ITPGRFA aufgenommene Spezies besteht über Saatgutbanken und andere offizielle Sammlungsinstitutionen ein freier Zugang zu Biomaterial, das somit *keiner* Regulierung durch die CBD unterliegt; Bananen sind darin enthalten, der Kolabaum nicht. Das multilaterale System der FAO richtet sich vor allem an Pflanzenzüchter, die für die Züchtung einer neuen Sorte typischerweise auf zahlreiche Sorten zugreifen. Nutzer erhalten freien Zugang, müssen die entwickelten Produkte aber anderen frei zur Verfügung stellen; andernfalls ist ein bestimmter Prozentsatz der Erlöse in einen Fonds der FAO einzuzahlen, durch den Landwirtschafts- und Naturschutzprojekte gefördert werden. Der Zugang zu den verfügbaren Ressourcen wird über ein *Standard Material Transfer Agreement* (SMTA) geregelt, das Nutzer unterzeichnen müssen. Inwiefern dies den Status von Pflanzen betrifft, die in Annex I stehen, aber auf anderem Wege, d. h. nicht über ein SMTA, sondern im freien Handel beschafft werden, ist eine andere Frage; ob diese ebenso von den Auflagen der CBD freigestellt sind, liegt nicht auf der Hand. Siehe http://www.fao.org/plant-treaty/areas-of-work/the-multilateral-system/overview/en/ (6.3.2018).

149 Diesen Eindruck teilten viele GesprächspartnerInnen. Berichte von gescheiterten Versuchen, die Regelung von Sachverhalten unter den jeweils gültigen nationalen bzw. regionalen Normen offiziell zu klären, bekam ich regelmäßig zu hören, auch in Bezug auf EU-Staaten (vgl. z. B. X1, 25.8.2011, P41).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

mehr passen die Vorgaben der CBD nicht zu der Art und Weise, wie Naturstoffe als Ressourcen der Forschung konstituiert werden. In einem regulatorischen Regime, das auf Ketten bilateraler Verträge basiert, wird Verantwortung unweigerlich an vor- und nachgelagerte Akteure delegiert.[150]

In einem solchen, von Ambivalenzen und Asymmetrien geprägten Umfeld Naturstoffe zu vermarkten, ähnelt historischen Sammlungspraktiken. Zu sammeln ist schließlich, folgt man Parry, nach wie vor eine durch und durch politische Tätigkeit: Heute wie früher seien sämtliche Akteure darum bemüht, den Erwerb wie auch die Konzentration, Bearbeitung und Weitergabe spezifischer Materialien zu ihrem strategischen Vorteil zu nutzen (vgl. 2004b: 250f.). Zwar ließen sich Biomaterialien und ihre Bestandteile heutzutage schneller gewinnen und untersuchen sowie langfristiger konservieren und verwerten als je zuvor; zudem sei mit der CBD ein international gültiger regulatorischer Rahmen erlassen worden (vgl. ebd.). Dieser Rahmen verschiebe zum Teil die Handlungsspielräume, welche mit der

150 Die obigen Ausführungen spiegeln die Situation zur Zeit meiner Feldforschung wider. Seither hat sich in Bezug auf die Gesetzeslage einiges getan; die EU-Verordnung und ein Gesetz zu ihrer Umsetzung in Deutschland sind mittlerweile in Kraft getreten. Dennoch bestehen gravierende Unsicherheiten fort, wie mein Hauptinterviewpartner Jahre später bei einem Gespräch anlässlich der Verteidigung meiner Dissertation erläuterte: Die Meldepflichten für Nutzer wurden z. B. verschärft, betreffen aber nur Materialien, die nach Inkrafttreten der Verordnung aus Ländern bezogen wurden, die das Nagoya-Protokoll ebenfalls ratifiziert und in Gesetzen verankert haben; ferner haben auch manche EU-Staaten rigide Regelungen erlassen. Die Gesetzeslandschaft ist also heterogener als je zuvor. Das geschilderte Bauchgefühl scheint heute eine kleinere Rolle zu spielen; doch ist in vielen Fällen weiter unklar, welche rechtlichen Normen wie anzuwenden sind. So gelang es dem Unternehmen nicht, zu klären, ob ein aus einer kultivierten essbaren Pflanze isolierter Süßstoff in den Regelungsbereich der einschlägigen Vorgaben des Herkunftslands Spanien fiel; da die zuständige Behörde auf die diesbezügliche Anfrage nicht antwortete, sah es letztlich von einer Nutzung der Substanz ab. Zudem sei es weiter unmöglich zu überprüfen, ob Kunden ihrerseits allen Pflichten nachkommen, sofern sie bei Erwerb über inländische Anbieter überhaupt einer Meldepflicht unterliegen, worüber sich mein Gesprächspartner nicht im Klaren war (vgl. X1, 29.10.2018, P577). Sein Fazit: Die gesetzlichen Vorgaben passen nach wie vor schlecht zu den Forschungstätigkeiten vieler Nutzer biologischer Materialien. Etwas mehr Rechtssicherheit sei inzwischen gewährleistet; zumindest sei hinsichtlich einiger – im Hinblick auf ihre Flora nicht allzu interessanter mitteleuropäischer – Staaten klar, dass dort *keine* Auflagen bestünden. Je nach der Entwicklung der Gesetzeslage müsse das Geschäftsmodell unter Umständen angepasst werden; ob es möglich bleibe, einen Sockelbetrag zu vereinbaren, ab dem die Pflicht zum *Benefit-sharing* erst einsetzt, sei z. B. eine offene Frage (vgl. X1, 21.11.2018, P 578).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Nutzung bio-basierter Ressourcen verbunden sind; doch bewahre er keineswegs vor asymmetrisch verteilten Chancen und Risiken, ganz im Gegenteil: In gewisser Hinsicht trage er erst recht dazu bei, einen lukrativen Markt für neuartige Produkte – in Parrys Worten „bio-informational commodities" – zu etablieren (ebd.). Der Erforschung und Verwertung von Objekten, die den Zugang zu Biomaterialien wie auch einen flexiblen Umgang mit vagen rechtlichen Normen voraussetzen, sind mithin politische und ökonomische Dimensionen inhärent. Beziehungen zu Lieferanten und Herkunftsländern, ob gewollt oder ungewollt, zu verwischen, kann z. B. weitreichende Folgen für den Wert aus Biomaterialien erzeugter Ressourcen und die Verteilung etwaiger Einkünfte haben. Geht es um die ökonomische Mobilisierung von Sammlungen, zähle nämlich, so Parry an anderer Stelle, nicht allein der erste Schritt; zu sammeln sei mehr als „a one-off appropriation and transference of individual objects" (2000: 375). Maßgeblich sei ein ganzes Bündel an Tätigkeiten, die sich über einen langen Zeitraum erstrecken, von diversen Akteuren in unterschiedlichem Maße beeinflusst. Wer von dem dadurch erschlossenen Potenzial in welcher Weise profitiert, hängt davon ab, welche Zusammenhänge mit Lebewesen, Orten, Personen, Firmen, Ländern, Daten und Substanzen gelöst, gewahrt oder hergestellt werden. Was Parry, um den Titel ihres Artikels aufzugreifen, als „The Fate of the Collections" umschreibt (vgl. 2000), entscheidet sich weder auf einmal noch innerhalb einer einzelnen sammelnden Institution. Ausschlaggebend ist eine Reihe von De- und Rekontextualisierungsprozessen, die Produkte, welche auf Biomaterialien zurückgehen, nach und nach durchlaufen.

Naturstoffe sind demnach nicht nur – als materielle Ressourcen betrachtet – von den Widrigkeiten befreit, welche die Bearbeitung von Extrakten aufgrund ihrer auf molekularer Ebene vermischten Zusammensetzung erschweren. Zugleich handelt es sich um Produkte, von denen rechtliche und geschäftliche Risiken, die ihnen aufgrund der Herkunft aus spezifischen Lebewesen und Ländern anhaften, weitgehend abgestreift wurden. Sie transportieren weniger lokale Kontexte mit, die einer ungehinderten Vermarktung im Wege stehen könnten. Hinzu kommt, dass Derivaten und Wirkstoffen nach diversen chemischen Optimierungen mitunter kaum noch anzusehen ist, durch welchen Naturstoff sie einst inspiriert wurden:

> X1: Bis zu dem Punkt, dass es gerade bei Pharmaentwicklungen den Verbindungen häufig gar nicht mehr anzusehen ist, auf welchen Naturstoff sie zurückgehen [...]. Da laufen ja auch chemische Optimierungen, und teilweise werden die Verbindungen dann so verändert,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> dass man gar nicht mehr weiß, was da der ursprüngliche Ideengeber davon war (X1, 2.2.2012, P37).

Auch in dieser Hinsicht verschwimmen Bezüge zu Herkunftskontexten; De- und Rekontextualisierungsprozesse überlagern sich auf mehreren Ebenen. Für Anbieter von Biomaterialien oder Substanzen wird es dadurch noch schwerer, die Entwicklungspfade von Wirkstoffen nachzuverfolgen, obgleich dies nicht das Ziel der Arzneimittelentwicklung ist.[151]

Letztlich weist die Naturstoffisolierung eine ähnliche Stoßrichtung auf wie die Befreiung der angebotenen Produkte von Verbindlichkeiten, welche auf die Herkunft von Biomaterialien zurückgehen: In *beiderlei* Hinsicht geht es darum, Komplexität zu reduzieren bzw. auf erwünschte Spielarten von Komplexität zu beschränken und die Nutzung von Ressourcen zu erleichtern. Biomaterialien auf ihre Inhaltsstoffe und diese auf ihren molekularen Aufbau zu reduzieren, trägt auch in sozioökonomischer und rechtlich-administrativer Hinsicht dazu bei, komplexe und risikobehaftete Beziehungsgeflechte in für Kunden einfach zu handhabende Bahnen zu lenken.[152] Folgt man dem Wissenschaftssoziologen Michel Callon, kann man noch weiter gehen – über die Feststellung hinaus, dass Waren leichter in Zirkulation zu bringen sind, wenn die Verbindungen zu anderen Dingen oder Akteuren gekappt werden:

---

151 In juristischen Debatten zur Umsetzung von ABS-Regelungen wird angesichts dessen kontrovers diskutiert, bis zu welchem Punkt ein relevanter Bezug zwischen Naturstoffen bzw. deren Grundstrukturen und davon abgeleiteten oder inspirierten Wirkstoffen besteht. Zur Frage, wie Ableitungsbeziehungen zwischen Naturstoffen und Derivaten beschaffen sein können, siehe meine Fallstudie zu Froschalkaloiden (vgl. Angerer 2013b: 180ff.). Eine einfache, für alle Fälle angemessene Antwort auf die daraus resultierenden praktischen Dilemmata scheint nicht in Sicht. Als pragmatischer Lösungsansatz werden *cut-off points* ins Spiel gebracht: „[O]ne could introduce a maximum number of transfers until the product's origin is no longer clear, at which point the right to receive benefit sharing will become exhausted. A rationale for such a cut-off point is that the larger its distance from the genetic resource, the more important comparatively other inputs in innovation will be“ (Tvedt u. a. 2016: 234). Die AutorInnen geben aber zu bedenken, dass dadurch gerade späte Entwicklungsstufen, in denen potenziell höhere Einkünfte anfallen, von der Pflicht zum Vorteilsausgleich befreit wären.

152 Für die Patentierung biotechnologischer Innovationen gilt dies ebenso: „[T]he more dramatically researchers can reduce the complexity of biological organisms, the better they can turn these organisms into instrumentalizable media and simultaneously reduce the difficulties […] of the encounter between biotechnologies and patent law“ (Pottage 2007: 330).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> To construct a market transaction, that is to say to transform something into a commodity, it is necessary to cut the ties between this thing and other objects or human beings one by one. It must be decontextualised, dissociated and detached (Callon 1999: 189).

Warenförmigkeit setzt mithin Dekontextualisierung voraus oder wird durch diese gefördert: Die Möglichkeit, aus Lebewesen diskrete, leicht übertragbare Einheiten herauszulösen, erleichtert deren Einbindung in marktförmige Austauschbeziehungen (vgl. Greenhough 2006: 447f.) oder *konstituiert* die so gewonnenen Objekte, mit Callon gesprochen, erst als spezifische Waren. Freilich stellt dies keinen Nullpunkt der Kommodifizierung dar; meist sind die bearbeiteten Biomaterialien ebenfalls von Lieferanten erworbene Waren. Doch um welchen Punkt in der Wertschöpfungskette es auch geht: Waren bilden – so ein programmatischer Beitrag zur Untersuchung von Märkten aus STS-Perspektive – „entities with pacified agency that can be transferred as property" (Çalışkan und Callon 2010: 5). Die Annahme, dass Güter sozusagen gezähmt werden müssen, um sie als Waren handeln zu können, leiten die Autoren von Einsichten der Wissenschaftsforschung ab: Gegenstände der Forschung ließen sich nur nach und nach dazu zu bringen, stabile Eigenschaften zu zeigen; es gelte, sie mit der Zeit zu bändigen, von chaotischen unbekannten Faktoren zu wissenschaftlichen Tatsachen (vgl. ebd.: 6). Ähnlich verhalte es sich mit ökonomischen Gütern; bezeichnenderweise erläutern sie dies am Beispiel der Kommodifizierung von Lebewesen und deren Bestandteilen, also eher neuartiger Waren, die erst zu ‚domestizieren' seien (vgl. ebd.). Waren zu standardisieren, fördere ihre stets bedrohte Stabilität; sie würden dadurch ruhiggestellt und „less vulnerable to the constant pull of re-entanglement" (ebd.: 7). Auf mein Fallbeispiel sind diese Überlegungen in mehrfacher Hinsicht übertragbar: Die Handlungsmacht der angebotenen Produkte wird in dem Maße gezähmt, in dem ihre Beschaffenheit auf wenige Standardmerkmale enggeführt wird und ihre Herkunftskontexte als potenzielle Unruhestifter von den Gütern abgetrennt werden, die nun als Waren zirkulieren.

Das Motto, welches den materiellen Transformationen, die Naturstoffe, Derivate und Wirkstoffe durchlaufen, als Leitmotiv diente – „Taking the nature out of natural products", – ist um eine weitere Dimension zu ergänzen: Elemente bestimmter *sozialer* Beziehungen werden ebenso abgestreift oder in ökonomisch verträgliche, ‚befriedete' Muster überführt. Das Ziel ist, neben unerwünschten Eigenschaften der Bestandteile von Biomaterialien auch einige der Verbindlichkeiten und bürokratischen Lasten, die mit den Spezifika ihrer Herkunft zusammenhängen, loszuwerden, einzuhegen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder an andere zu delegieren. Schließlich vermittelt das Unternehmen zwischen einerseits Lieferanten bzw. Ursprungsländern und andererseits Firmen, die aus isolierten Substanzen andere Produkte entwickeln; der Umgang mit komplexen sozialen Konstellationen und den daraus resultierenden rechtlich-administrativen Risiken ist für einen geschäftlichen Erfolg so relevant wie die Erschließung der chemischen Diversität von Naturstoffen. Es gilt, im Blick zu behalten, welche Verbindungen – zu Orten, Lebewesen, Personen und Dingen – dabei erhalten oder aber gelöst werden und was dies für wen zur Folge hat. Asymmetrien sind im Rahmen weitreichender De- und Rekontextualisierungsprozesse die Regel, nicht die Ausnahme.

4.4 Vermittlungsarbeit: Wertschöpfungsprozesse und -strategien in der Naturstoffchemie

Kommt ökonomischer Wert wie in meinem Fallbeispiel nicht zuletzt durch das Lösen und Etablieren diverser Zusammenhänge zustande, bleibt die Frage, was die Grundlage der Wertschöpfung bildet: Inhärente Qualitäten von Biomaterialien oder Wissensarbeit, die sich nicht von vergleichbaren Tätigkeiten in anderen forschungsbasierten Industriezweigen unterscheidet? Oder der strategische Umgang mit Patenten, exklusiven Zugangsmöglichkeiten und Verträgen? Die Soziologen Kean Birch und David Tyfield kritisieren in ihrer Analyse sozialwissenschaftlicher Debatten um Konzepte wie *biovalue* oder *biocapital* eine theoretische Haltung, die sie als „fetishization of all things ‚bio‘“ umschreiben (2013: 301). Ihrer Ansicht nach fokussieren viele AutorInnen in überzogenem Maße auf die Materialität und biologische Herkunft der bearbeiteten Ressourcen, ohne gebührend zu beachten, dass sich ökonomische Prozesse unter heutigen kapitalistischen Bedingungen tiefgreifend gewandelt hätten. An anderer Stelle erhebt Birch einen ähnlichen Vorwurf:

> [T]he current scholarly analyses of the bioeconomy have been driven largely by an emphasis on the *materiality* of the bioeconomy; that is, on the social, political, and economic changes wrought by new understandings of extractable bodily material (e.g. genes, tissue) and bodily labor (e.g. clinical trial participants, tissue donors) (2012: 184).

Biomaterialien seien jedoch, so Birch und Tyfield, nicht intrinsisch wertvoll; maßgeblich sei ein Set an ökonomischen und nicht-ökonomischen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Prozessen und Institutionen, welche die Wertschöpfung unterstützten (vgl. 2013: 313). Folgerichtig halten sie die Vorsilbe „Bio-" für irrelevant:

> [I]t is the knowledge and knowledge labor required to transform these fragments into commodities that are valuable, implying that the prefix „bio-" is rather irrelevant in this case. We may as well term it „knowledge-"value instead since it is knowledge (or, more accurately, knowledge *labor*) which creates value and not the latent qualities of the biological material itself. […] [T]here is nothing intrinsically „bio-" about the value relationship itself […], since it cannot relate to the specific biological resources but rather reflects the knowledge needed to develop those resources as socially constituted vitality (ebd.: 308).

Folgt man Birch und Tyfield, genügt eine Analyse von Wissensarbeit unter Bedingungen des zeitgenössischen Kapitalismus; ob Waren auf Organismen, deren Bestandteile oder Lebensvorgänge zurückgehen, wäre nicht entscheidend. Eine der kritisierten AutorInnen, die Soziologin Catherine Waldby, leitet den von ihr geprägten Begriff *biovalue* hingegen von der generativen Produktivität und Vitalität von Lebewesen und deren Gewebe ab, die technologisch umgestaltet und für menschliche Zwecke dienstbar gemacht werden:

> Biovalue refers to the yield of vitality produced by the biotechnical reformulation of living processes. Biotechnology tries to gain traction in living processes, to induce them to increase or change their productivity along specified lines, intensify their self-reproducing and self-maintaining capacities. This intensification or leveraging of living process typically takes place not at the level of the body as a macro-anatomical system but at the level of the cellular or molecular fragment, the mRNA, the bacterium, the oöcyte, the stem cell. […] [B]iotechnology produces a margin of biovalue, a surplus of fragmentary vitality (2002: 310).

Rose bezieht sich auf Waldby und regt an, den Begriff *biovalue* dann zu verwenden, wenn „vitality itself […] a potential source of value" werde (2007a: 17). Dies sei möglich, weil Vitalität heutzutage in diskrete Einzelobjekte aufgespalten sei, die sich in Umlauf bringen ließen:

> [A] kind of „dis-embedding" has occurred: vitality has been decomposed into a series of distinct and discrete objects, that can be stabilized, frozen, banked, stored, accumulated, exchanged, traded across time, across space, across organs and species, across diverse contexts and enterprises, in the service of bioeconomic objectives (2007b: 38).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Nur auf den ersten Blick ähneln Rose' Aussagen meinen Überlegungen zu De- und Rekontextualisierungsprozessen. In zweierlei Hinsicht bestehen klare Differenzen: Zum einen schwanken seine Äußerungen zwischen Bezügen auf spezifische Biomaterialien, Gewebetypen und daraus gewonnene Objekte, die zum Gegenstand konkreter Praktiken werden, und solchen auf eine kaum festzumachende Vitalität, die beinahe unabhängig von allen praktischen Zugriffsformen politische und ökonomische Spielräume eröffne (vgl. z. B. ebd.: 15). Zum anderen – dies mag seinem weit ausgreifenden Gestus zugrunde liegen – verfolgt Rose ungleich ambitioniertere Ziele, als nur die Zirkulation oder Verwertung von Biomaterialien nachzuzeichnen. Er befasst sich, an Foucault anknüpfend, damit, wie Objekte und Subjekte einer neuartigen Biopolitik auf molekularer Ebene konstituiert werden; nicht umsonst trägt sein Buch den Titel *The politics of Life itself*. Den Auswirkungen der damit einhergehenden Verschiebungen geht er in diversen sozialen Konstellationen nach, weit über die Bioökonomie hinaus (vgl. Helmreich 2008: 466). Einige in spezifischen Praxiszusammenhängen zentrale Abgrenzungen zwischen verschiedenen Bestandteilen von Organismen bzw. deren Nutzungsweisen – z. B. zwischen lebenden, reanimierbaren und in unbelebter Form konservierten Ressourcen – verwischen dabei aber. Von Vitalität als Grundlage von Werten zu sprechen, setzt zudem implizit voraus, dass Werte in Lebewesen oder Biomaterialien schon angelegt sind, statt diese vor allem in Praktiken zu verorten, die auf der schwer greifbaren Grundlage dessen, was das Leben bietet, ökonomischen Wert generieren. Anzunehmen, dass Lebensprozesse latent eine Art Mehrwert in sich bergen, kommt insofern, so der Anthropologe Stefan Helmreich, einer Naturalisierung der Biotechnologie gleich (vgl. ebd.: 474).

Womit sich Studien wie die von Waldby bevorzugt beschäftigen, überrascht angesichts dessen nicht: Mit Objekten, die wie z. B. Stammzellen, Zellkulturen oder Keimzellen vermehrt, wiederbelebt oder zur Teilung angeregt werden können, bzw. mit reproduktionstechnologischen Verfahren, die solche Vorgänge auslösen (vgl. Waldby 2002: 308). Andere Fallbeispiele ließen es weniger plausibel erscheinen, Wertschöpfung vergleichsweise direkt auf Lebensprozesse zurückzuführen. So sind Naturstoffe pflanzlicher Herkunft *irreversibel* von Lebewesen abgekoppelt; sie waren ehemals in Organismen enthalten, doch als Chemikalien sind sie bei Bedarf erneut zu isolieren oder synthetisch herzustellen. Gekühlt mögen sie beinahe unbegrenzt lange konservierbar sein; gleichwohl hat die Linearität des Isolierungsprozesses den zyklischen Charakter des Lebens endgültig abgelöst. Dass Pflanzen über Samen oder Setzlinge reproduzierbar sind, ändert daran nichts; nicht nur, weil das Unternehmen sich nicht selbst um

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Anbau und Ernte kümmert, sondern auch, weil neue Chargen stets die gesamte Analyse und Trennung durchlaufen müssen. Indem Pflanzen nachwachsen, ermöglichen sie die Wiederholung linearer Prozesse, doch keine zyklische oder kontinuierliche Indienstnahme des Lebens. Tiefgefrorene mikrobielle Stämme hingegen können aufgetaut, fermentiert und zur Produktion von Substanzen angeregt werden; sie lassen sich im Status potenzieller Lebendigkeit erhalten. Der Rückgriff auf – im gefrorenen Zustand unterbrochene – Stoffwechselvorgänge ist in diesem Fall direkter und beliebig oft wiederholbar, sofern die Kultivierung eines Mikroorganismus gelingt. Wenn Waldby von der Zielsetzung spricht, Zellen, Gewebe oder Gene durch biotechnologische Interventionen ‚produktiver' zu machen (vgl. ebd.: 309), ist dieses Stichwort somit am ehesten auf mikrobielle Biomaterialien anwendbar. Wie viel ein Pilz oder Bakterium von einer Substanz produziere, sei dennoch, so der Mikrobiologe des Unternehmens, teils Glückssache; auch durch angepasste Kultivierungsmethoden gelinge es nicht immer, die Ergiebigkeit zu beeinflussen: „[E]s gibt eben Substanzen, die werden [in] Gramm pro Liter produziert, es gibt Substanzen, die werden [in] 0,1 Milligramm pro Liter [produziert], und nicht immer kann man so einfach die Produktivität steigern" (X4, 22.2.2012, P23). Die Produktivität von Pflanzen lässt sich demgegenüber – ohne Züchtung zu betreiben – allenfalls indirekt durch optimierte Trennungsverfahren steigern. Der für die Extraktion zuständige Kollege gestand seinen beschränkten Handlungsspielraum mit einem Schulterzucken ein: Bei manchen Substanzen „kriegt man nicht mehr als ein paar Gramm, weil eben nicht mehr drin ist" (X6, 5.10.2011, P123). Statt die Produktivität von Organismen zu verbessern, strebt das Unternehmen an, Analyse- und Reinigungsverfahren treffsicher und zuverlässig zu gestalten, um möglichst keinen der enthaltenen Naturstoffe zu übersehen.

Teils abweichende Nutzungsbedingungen für pflanzliche und mikrobielle Materialien sprechen freilich dafür, dass Theorien, die Lebensprozesse als Grundlage jeglicher bio-basierten Wertschöpfung sehen, in dieser Allgemeinheit nicht zu halten sind. Im Fall des Unternehmens kommen diesbezügliche Differenzen in erster Linie in der Frühphase zum Tragen, bevor alle Proben ‚gleichgemacht' sind (siehe Abschnitt 4.3.1); einige Schritte werden nur mit mikrobiellen Stämmen durchgeführt, andere nur mit Pflanzen. Zudem unterscheiden sich, wie gesagt, die Möglichkeiten, zusätzlichen Bedarf decken. Sämtliche Proben werden indes denselben Trennungs- und Analyseverfahren unterzogen, ohne dass es – in organisatorischer oder epistemologischer Hinsicht – zu Brüchen oder Reibungen käme. Differenzen zwischen verschiedenen Arten von Biomaterialien sind

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

für manche Tätigkeiten entscheidend; für viele andere werden sie aber irrelevant gemacht. Fixe, unveränderbare Attribute, die auf den biologischen Ursprung der bearbeiteten Objekte zurückzuführen wären, sind kaum auszumachen; wenn überhaupt, resultieren sie aus den Bestrebungen, die chemische Diversität von Naturstoffen zu standardisieren, also in einer Phase, in der es nicht mehr um lebendige Ressourcen geht (vgl. Mackenzie u. a. 2013: 703). Auf mein Fallbeispiel bezogen ist die Rede von in Lebensvorgängen angelegten *biovalues* daher zu ungenau, um Gemeinsamkeiten und Differenzen von Wertschöpfungsprozessen nachzeichnen zu können. So stehen ein und derselben Substanz mitunter je nach Verwendungsgebiet divergierende Entwicklungspfade offen, obwohl sich die bevorzugten Eigenschaften von pharmazeutischen Wirkstoffen und Inhaltsstoffen für Nahrungsergänzungsmittel klar unterscheiden. Für Arzneimittel sind nachweisbare, selektive Wirkungen gefragt, während im *Food*-Bereich eine therapeutische Wirksamkeit weder nötig noch zulässig ist (siehe Abschnitt 2.5). Aus den jeweiligen regulatorischen Vorgaben resultieren zudem verschiedenartige Risiken: Nahrungsergänzungsmittel können auf dem Markt scheitern, doch nicht an den Resultaten klinischer Studien, d. h. an der größten Hürde für die – zwingend vorgeschriebene – Zulassung von Medikamenten. Gleichwohl lassen sich viele Naturstoffe bzw. Fraktionen je nach Reinheit, Konzentration und Interessen der Kunden in diversen Produktkategorien anwenden. Ihre Herkunft aus Lebewesen bedingt keine spezifischen Verwertungsspielräume.

Wenn die Lebenswissenschaften durch politisch-ökonomische Strukturen überdeterminiert sind – wie der Sozialanthropologe Kaushik Sunder Rajan in *Biocapital*, der wohl bekanntesten Veröffentlichung zur gegenwärtigen bio-basierten Wertschöpfung erläutert (vgl. 2006: 6) –, sind die Nutzungsmöglichkeiten der Produkte des Unternehmens insofern durch ihren biologischen Ursprung unterdeterminiert. Sunder Rajan sieht eine neuartige Logik spekulativer kapitalistischer Austauschbeziehungen am Werk, welche die Biotechnologie durchdringe und dadurch verändere, wie Leben im postgenomischen Zeitalter konstituiert werde.[153] Er unter-

153 „Biocapital is creating a series of cultural transformations in the materiality and exchangeability of what we call ‚life‘. These transformations are created through shifting and variable use of market commodification versus public commons or public goods formation, both of which are disciplined by new forms of capitalist logic, conforming neither to those of industrial capitalism nor to those of so-called postmodern information capitalism. This is the rationale for the term ‚biocapital‘, which asks the question of how ‚life‘ gets redefined through the contradictory processes of commodification“ (Sunder Rajan 2006: 47).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

streicht dabei, in welchem Maße die Möglichkeit, Leben in informationellen Medien zu repräsentieren, verschiebe, wie es zur Ware gemacht werden könne (vgl. ebd.: 16). Sunder Rajans Schlüsse sind aber nur zum Teil auf mein Fallbeispiel übertragbar. Wie andere AutorInnen bezieht er sich in erster Linie auf neue Tendenzen in der biotechnologischen Industrie und der Genomforschung. Es liegt nahe, dass auch er die Tragweite der beschriebenen Veränderungen überschätzt und übermäßig verallgemeinert.[154]

Viele Praktiken in der kommerziellen Naturstoffchemie sind hingegen besser verständlich, wenn man sie vor dem Hintergrund von Prämissen betrachtet, welche die chemische und die pharmazeutische Industrie seit Langem prägen (siehe Abschnitt 2.3). Gegenüber der in vielen Beiträgen zur Theoriebildung vorherrschenden Betonung des radikal neuen Charakters zeitgenössischer Wertschöpfung auf der Grundlage biologischer Materialien – ob in Bezug auf kapitalistische Verwertungsdynamiken oder auf das reproduktive Potenzial, das Lebewesen innewohne und durch neue Technologien erschlossen werde – bietet meine Fallstudie demnach ein Korrektiv. Neu sind daran weder die benutzten Biomaterialien noch die Einzelprodukte, sondern die Art und Weise, wie Wissen und Substanzen in Serie produziert und vermarktet werden. Es gilt allenfalls indirekt, was Sunder Rajan hinsichtlich der Koproduktion von Lebenswissenschaften und kapitalistischer Verwertung unter dem Signum des *biocapital* postuliert: „[L]ife becomes a business plan" (ebd.: 283). Vielmehr werden Bestandteile von Lebewesen an ein Geschäftsmodell – dasjenige der Pharma-

154 Viele der Fallbeispiele, die Sunder Rajan und andere nennen, sind neuartige biotechnologische Geschäftsmodelle, deren langfristige kommerzielle Tragfähigkeit mitnichten gesichert ist. Auch deshalb bezweifeln Birch und Tyfield die Berechtigung des Präfixes „Bio-": „The problem […] is whether bio-values are so important that an entirely new prefix, signifying some momentous change, is merited. Given the relative *failure* of most biotech to date […], at best the answer is likely to be ‚possibly, but only just beginning' or even ‚not yet'" (2013: 309). Insofern Biotechnologiefirmen typischerweise mit dem Potenzial künftiger Wertschöpfung handeln, mag es übereilt sein, von aktuell ausbleibenden Erlösen auf ein Scheitern auf ganzer Linie zu schließen. Die Differenzen zu meinem Fallbeispiel sind dennoch offenkundig: Das Unternehmen verkauft Produkte, nach denen eine schwankende, aber nie ganz ausbleibende Nachfrage besteht und die in etablierten Forschungsprozessen genutzt werden; damit hält es sich seit Jahren auf dem Markt. Das Interesse an Naturstoffen mag zurückgehen, doch scheint es ausgeschlossen, dass die Nachfrage dermaßen vollständig implodiert wie im Fall der von Sunder Rajan vorgestellten kommerziellen Genom-Datenbanken, die letztlich nie über das Hype-Stadium hinausgekommen sind (vgl. 2006: 39ff.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

industrie – angepasst, für das sie bislang in dieser Form nicht zur Verfügung standen: Als ganze Sammlungen reiner Naturstoffe, in standardisierter Qualität und mit geklärter Molekülstruktur. Das Leben ist eine Voraussetzung dieses *business plan*, doch kein Teil davon; es ist – außer im Fall mikrobieller Stämme – immer schon vorbei. Mehr noch: Ökonomischer Wert entsteht nicht zuletzt dadurch, dass Substanzen von ihren Verbindungen zu komplexen Lebensprozessen und vergänglichen Organismen befreit werden. Erst unter dieser Bedingung werden sie zu geeigneten Ressourcen der pharmazeutischen Forschung.

Was bleibt dann als Grundlage bio-basierter Wertschöpfung? Offenkundig ist das Unternehmen in einem alles andere als banalen Sinne auf ein Außen angewiesen: Naturstoffe muss man finden, Wissensarbeit allein genügt nicht (siehe Abschnitt 3.5.2). Doch obgleich an spezifischen Orten lebende Organismen die Bedingung dafür sind, dass es überhaupt etwas zu entdecken gibt, so sehr Vitalität mithin Diversität und Zufallsfunde erst ermöglicht: Maßgeblich ist die Standardisierung sämtlicher Entdeckungen und ihre Kompatibilität mit der anschließenden Forschung. Abgesehen von der Kultivierung von Mikroorganismen sind Lebensprozesse als solche nicht direkt relevant. Die Werte, um die es geht, sind nicht schon latent in Lebewesen gegeben. Eine klar verschobene Logik kapitalistischer Verwertung bio-basierter Waren ist ebenso wenig auszumachen; Momente der Kontinuität wiegen so schwer wie mancherlei Diskontinuitäten. Angesichts dessen zeigt sich, wie fragwürdig es ist, typische Praxiszusammenhänge und soziomaterielle Konstellation, die zur Wertschöpfung beitragen, zu besonderen Werten zu überhöhen. In einem Aufsatz, der die Reformulierung der ayuverdischen Medizin durch Datenbanken für traditionelles Wissen als indischen Weg zur Konstituierung von *biocapital* in den Blick nimmt, warnt Gaudillière davor, Wertschöpfung entweder auf die reproduktiven Kapazitäten von Lebewesen oder auf Mehrwert durch Arbeit zu verkürzen:

> [V]alue is not an ontological category, whether an ontology of reproduction or an ontology of labor, but the outcome of market-oriented processes. Value remains the promise of value and is ultimately of little value if these processes do not end with the making and sale of goods, keeping in mind that the materiality of production practices central to any form of pharmaceutical capitalism may in turn help the discussion on the frontiers of biocapital (2014: 413f.).

So sehr diese Aussage Gefahr läuft, den Wert von Forschungsobjekten auf kommerzielle Wertschöpfung zu verkürzen und andere – nicht marktgän-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

gige, für Firmen, Umwelt und Gesellschaft gleichwohl relevante – Werte nicht gebührend zu berücksichtigen: Eine Fokussierung auf Prozesse, durch die wissensbasierte Waren produziert und Märkte etabliert werden, erlaubt es, kaum letztgültig zu beantwortende ontologisierende Fragen nach der Grundlage von Werten zu umgehen. Was bleibt, sind empirisch zugängliche Fragen nach dem „Wie" – nach spezifischen Vermarktungs- und Verwertungspraktiken in Fallkonstellationen, die sich mal mehr, mal weniger verallgemeinern lassen, ohne marktorientierte Prozesse ihrerseits zu *dem* Wert schlechthin zu verabsolutieren. Eine solche praxistheoretisch inspirierte Wende wird in den *valuation studies* programmatisch eingefordert (vgl. Helgesson und Muniesa 2013). Der Soziologe Fabian Muniesa schlägt vor, an Deweys pragmatische Philosophie anzuknüpfen und Debatten um die Grundlagen von Werten gewissermaßen von der Seite anzugehen. Es gelte zu fragen, wie Bewertungen in der Praxis zustande kommen:

> Defending a pragmatist attitude in the study of value requires replacing the very notion of value with the notion of valuation. […] Emphasis on the activity, process or practice of valuation rather than on value as something in itself was critical in Dewey's attempts at pulling the debate away from what he called the „idealistic-realistic controversy". […] Dewey rejects the bifurcation of value in favour of an understanding of valuation as some sort of performance. […] [T]he idea of valuation may be tackled in the same way in which the notion of signification is elaborated in pragmatism – that is, as an action (2011: 24ff.).

Bewertungen durchzuführen, ist ein performativer Akt, durch den Wert konstituiert wird; als solcher ist er mit Aufwand verbunden, kann diverse Formen annehmen und führt nicht immer zum erwünschten Resultat (vgl. ebd.: 27): „[V]alue depends on how valuation is done, when, by whom and for what purpose" (ebd.: 28). Die Beispiele, welche Muniesa anführt, umfassen in erster Linie finanzielle Bewertungsprozesse, u. a. wie Preise ausgehandelt und ermittelt oder Waren verglichen werden. *Valuation* ist nicht deckungsgleich mit Wertschöpfung. Doch bereitet es keine Mühe, den Grundgedanken der *valuation studies* auf Vorgänge zu übertragen, die über Bewertungen im engen Sinne hinausgehen. Dies gilt auch für die Prozesse, die ich hier betrachte – strategische Praxiszusammenhänge, durch die Waren mit epistemischem und ökonomischem Wert erzeugt, in Umlauf gebracht und vermarktet werden.

Worin bestehen in diesem Fall Spezifika als Praktiken verstandener Wertschöpfungsprozesse? Das Beispiel einer aktuellen Auftragsarbeit zeigt, dass die angebotenen Leistungen gleichzeitig prosaischer sind und weiter

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

reichen, als Debatten um besondere Bio-Werte unterstellen; zudem gehen sie mitnichten in Wissensarbeit auf: Eine Phytopharmaziefirma, die an der Herstellung eines Extraktes einer in Marokko endemischen Pflanze interessiert war, hatte den Auftrag erteilt, ein Extraktionsverfahren zu entwickeln, das u. a. bestimmte Anforderungen hinsichtlich der enthaltenen Reinsubstanzen erfüllen sollte. Die anschließende Extraktion im großen Maßstab blieb dem Kunden überlassen; die Arbeit des Unternehmens war auf die Forschung beschränkt. Zugleich war es dafür zuständig, einen Partner für den Anbau vor Ort zu finden und Zugangsmodalitäten auszuhandeln, einschließlich der nötigen CBD-*compliance*. Damit der Kunde die Produktion aufnehmen konnte und sich nicht mit Unwägbarkeiten der Beschaffung sowie Pflanzenmaterial variabler Qualität herumschlagen musste, war Expertise in diversen Bereichen gefragt – geeignete Extraktionsverfahren waren so unerlässlich wie „ordentliche Verträge“, wie der Leiter der Forschungsabteilung betonte (X1, 16.1.2015, P563). Für das Gelingen des Auftrags war eine ganze Kette heterogener Tätigkeiten und Kompetenzen maßgeblich. Neben botanischen und naturstoffchemischen Kenntnissen, Analyseverfahren und praktischen Erfahrungen mit Extrakten war ein versierter Umgang mit bürokratischen, rechtlichen und regulatorischen Auflagen erforderlich, um einen dauerhaften Zugriff auf Rohmaterialien zu ermöglichen. Es handelte sich um *Vermittlungsarbeit*, die konsequent auf ihre Vermarktung hin kanalisiert wurde: Vermittlung zwischen Wissen und Waren, Biologie und Chemie, Forschung und Produktion, Lieferanten von Biomaterialien in all ihrer fluktuierenden Variabilität und Käufern standardisierter Produkte sowie in Bezug auf risikobehaftete Zugangsbedingungen, die in stabile geschäftliche Beziehungen zu überführen waren.[155] Die durchgeführten Vermittlungstätigkeiten basieren auf anderweitig nicht verfügbarer chemischer Diversität. Im genannten Fallbeispiel ist dies offensichtlich: Gefragt waren Bestandteile einer endemischen Spezies, die dauerhaft durch Extraktion gewonnen werden sollten. Die Aufgabe des Unternehmens war, ein Verfahren für die Extraktion in garantierter Qualität zu entwickeln, d. h. mit einem fixen Gehalt an genau bestimmten Ver-

155 Muniesa legt ähnliche Schlüsse nahe. Er deutet an, dass in einem pragmatischen Verständnis Wert nicht in Objekten selbst verortet ist, sondern in den Beziehungen zu anderen Dingen oder Akteuren, die geknüpft – oder, so könnte man ergänzen, getrennt – werden; er verweist dabei ausdrücklich auf die Figur der Vermittlung: „[T]his idea of ‚as an action‘ should be understood in the sense of a process, a form of mediation, of something that happens in practice, something that is done to something else, and so forth; value is definitely not something that something just has“ (2011: 32).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bindungen. Der Auftrag markiert dennoch keine Abkehr von der Fokussierung auf Reinsubstanzen; stattdessen verdeutlicht er, welche Flexibilität das Unternehmen an den Tag legt, um alle möglichen Vermittlungsleistungen im Umgang mit Naturstoffen anzubieten. Zudem ging er auf eine früher gesammelte Pflanze zurück: Ein etwa 20 Jahre alter Rest von Biomaterial der Spezies war noch auf Lager und hatte erst das Interesse des Partners geweckt. Um ein verfeinertes Extraktionsverfahren entwerfen zu können, waren aber frisches Material und neue Lieferungen erforderlich; für die Produktion durch den Kunden erst recht (vgl. ebd.). Zwischen Experimentalwissenschaft und *collecting sciences* galt es ebenfalls zu vermitteln.

Von Vermittlung zu sprechen, heißt mehr, als zu betonen, dass Bioprospektionstätigkeiten viel Arbeit mit sich bringen und zahlreiche Schritte umfassen, einschließlich der nötigen Sammlungslogistik, wie es der Geograf Benjamin Neimark tut (vgl. 2012: 983). Diese scheint für Neimark Handlungen und Umstände zu betreffen, die dem eigentlichen Forschungsprozess in die Quere kommen können, ihm allerdings *äußerlich* bleiben; dies klingt z. B. in folgender Aussage an: „This is by no means an easy task, as there are significant natural barriers as well as social obstacles that bioprospectors must contend with along the way" (ebd.). Vermittlungsarbeit, wie ich sie verstehe, impliziert mehr: Eine Bündelung von Praktiken, die sich zwar analytisch differenzieren und teils verschiedenen organisatorischen Einheiten zuordnen lassen, aber letztlich Teile *derselben* Operationsketten bilden. Vordergründig unterschiedliche Tätigkeiten sind für das Gelingen von Vermittlungsleistungen *allesamt* unverzichtbar. Epistemische, materielle, technische, rechtliche und sozioökonomische Anschlussfähigkeit wird Naturstoffen und daraus entwickelten Ressourcen gleichermaßen im Labor wie am Schreibtisch, über Verträge wie über Datenbanken abgerungen, im Kontakt zu Lieferanten und zu Kunden. Extraktionsverfahren und ‚ordentliche Verträge' konstituieren gemeinsam *eine* Leistung, nicht verschiedene. Heterogene Kompetenzen und Akteure werden auf einmal adressiert, multifaktorielle Bezüge unauflöslich miteinander verknüpft. Lediglich anzumerken, dass der Wert von Biomaterialien ‚aus unterschiedlichen Elementen' bestehe und durch die jeweilige CBD-*compliance* ‚beeinflusst' werde, genügt nicht, da es unterstellt, dass es um an sich separate Dimensionen geht und Ressourcen abgesehen von allen Beziehungen einen ‚wirklichen Wert' haben.[156] Von Vermittlungsarbeit zu sprechen, bedeutet hingegen, dass die vermittelten Praktiken von ihrer

156 So z. B. Richerzhagen in der folgenden Aussage zur Regulierung des gerechten Vorteilsausgleichs: „The quality of genetic resources consists of different ele-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Bündelung zu einer Leistung nicht unbeeinträchtigt bleiben. „[E]ine Vermittlung [geht] immer über ihre Bedingung hinaus“; im Gegensatz zu bloßen Zwischengliedern wird sie „nicht ganz über ihren Input und Output bestimmt“ (Latour 2002a: 382).

Das Gewicht, welches im genannten Beispiel einer sauberen vertraglichen Regelung der Zugangsbedingungen zukommt, steht nicht im Widerspruch zu meinen obigen Schlüssen, dass Naturstoffe gerade dadurch, dass die Verantwortung für die Erfüllung von ABS-Regelungen delegiert wird, leichter in Umlauf zu bringen sind. Vielmehr wird im Verkauf über den Katalog schlicht ein im Vergleich zu Forschungsprojekten oder Auftragsarbeiten anders beschaffenes, doch ebenso eng gepacktes Bündel von Substanzen, Daten und sozioökonomischen Verbindlichkeiten vermittelt. Wie die entsprechenden Beziehungsgeflechte modelliert werden, ist das Resultat spezifischer Praktiken, kein Automatismus – ob Forschungsresultate *mitsamt* Verträgen über Zugangsmodalitäten oder Naturstoffe *ohne* weitere Pflichten abgegeben werden. Das Ziel ist stets eine möglichst reibungslose Integration der angebotenen Ressourcen in die Forschung bzw. Produktion durch Kunden, in chemischer, rechtlich-administrativer wie auch logistischer Hinsicht.

Die Vermittlungsarbeit des Unternehmens bündelt somit ein ganzes Potpourri aufeinander bezogener Leistungen. Die beschriebenen Wertschöpfungsprozesse lassen sich weder auf in Lebewesen latent angelegte Werte noch auf bloße Wissensarbeit reduzieren; sie entfalten sich über eine Kette von marktorientierten Praktiken verteilt, über die – von Fall zu Fall teils abweichende – Nutzungs- und Verwertungsspielräume vermittelt werden. Isolierte Naturstoffe bilden den zentralen Kristallisationspunkt all dieser Prozesse, determinieren aber keineswegs allein die weiteren Entwicklungspfade davon abgeleiteter Produkte.

4.4.1 Was vermittelt das Unternehmen? Zum Potenzial isolierter Naturstoffe

Es fällt schwer, den Wert der Vermittlungsarbeit des Unternehmens präzise zu bestimmen; die angebotenen Leistungen und Produkte weisen eine

---

ments such as origin, biological traits, but is also affected by CBD compliance. When users cannot differentiate whether the genetic resources provided comprise these elements, they estimate a value that is below the real value“ (2011: 2256).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

charakteristische Unfertigkeit auf. Der mögliche Marktwert und therapeutische Nutzen präklinisch erforschter, chemisch optimierter Wirkstoffe steht zum Zeitpunkt ihres Verkaufs nicht annähernd fest; umso weniger derjenige unbearbeiteter Naturstoffe. Das Unternehmen handelt mit der Aussicht auf *künftige* Werte und daraus resultierenden Hoffnungen: Vermittelt werden *Potenziale*. Dieses zeitliche Versprechen – besser gesagt: diese *Option* auf spätere Wertschöpfung – beruht auf einer Verschränkung von Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft, die etabliert wird, indem aus flüchtigen lokalen Zusammenhängen gelöste Naturstoffe für eine dauerhafte Nutzung konserviert werden. Wie für Museen gilt für Substanzbibliotheken: Sie „häufen Zeit an und stehen selbst dennoch außerhalb der Zeit" (Heumann 2013: 22). Bestandteile ehemals lebendiger Organismen werden so aufbereitet, dass sie für nicht im Detail bekannte Zwecke verwertbar bleiben. In ökonomischen Begriffen geht es darum, Optionswerte zu bewahren, die sich „auf in die Zukunft projizierte direkte und indirekte Nützlichkeiten" beziehen, also auf „die künftige Verfügbarkeit eines Gutes" (Alpsancar 2017: 431). Insofern vorerst nicht abzusehen ist, welche Möglichkeiten dadurch eröffnet werden und welche Substanzen überhaupt Vorzüge bieten, handelt es sich womöglich gar um „*potentielle Optionswerte*" (Friedrich und Hubig 2018: 178).

Potenzieller Wert ist in Lebewesen bzw. deren Bestandteilen indes nicht ohne Weiteres angelegt. Um ihn als Option künftiger Verwertung zu erschließen, sind geeignete Konservierungsverfahren unabdingbar. Je nachdem, um welche Art von Materialien es geht, kann es genügen, Proben und Vorräte trocken bzw. luftdicht zu lagern; in anderen Fällen sind Kühl- bzw. Gefriertechnologien nötig, z. B. für isolierte Substanzen und kultivierte mikrobielle Stämme (siehe Abschnitt 3.4.2). Erst vor dem Hintergrund einer Wissens- und Praxisgeschichte der Tiefkühlung wird das Potenzial dessen verständlich, was die Wissenschaftshistorikerin Joanna Radin als *latent life* bezeichnet (vgl. 2013). Die Kryokonservierung ist dabei, dies hebt Radin nachdrücklich hervor, stets an spezifische Zukunftsorientierungen gekoppelt. In den populationsgenetischen Projekten der 1960-er und 1970-er Jahre, mit denen sie sich beschäftigt, wurden z. B. gefrorene Blutproben von Angehörigen indigener Bevölkerungsgruppen für nicht absehbare künftige Projekte aufbewahrt – für eine Zeit, in welcher die jeweiligen Ethnien, wie die beteiligten ForscherInnen annahmen, vielleicht nicht mehr existieren würden (vgl. ebd.: 487ff.). Die Imagination einer Zukunft, die zum Sammlungszeitpunkt unbekannten Nutzungsweisen der konservierten Objekte den Weg ebnen würde, prägte die Kryokonservierung also von Beginn an (vgl. ebd.: 499). In Bezug auf andere Fallbei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

spiele spricht Radin von „Planning for the Past“ und „Planned hindsight“, um Strategien zu erfassen, die zukünftige Bedürfnisse der Forschung nicht direkt antizipieren, sondern diverse Optionen im Spiel halten, indem Proben bedrohter Forschungsobjekte eingefroren werden (vgl. 2015: 363f.). Das Unternehmen bewahrt Biomaterialien und Substanzen ebenfalls auf, um ihr Potenzial langfristig verwerten zu können. Ihre Verwendungsmöglichkeiten sind gleichwohl klarer umgrenzt; die Anforderungen der Kunden sind so spezifisch, dass die angebotenen Produkte ausdrücklich an die gefragten Formate und Kriterien angepasst sind. Ihr Wert ist ein potenzieller; in welchem *Setting* er sich als realer monetärer und epistemischer Wert erweisen kann, steht aber von vornherein fest. Offen ist lediglich, welche Substanzen für welche Anwendungen geeignet sein könnten. Bei der fast unermesslichen Vielzahl an Optionen – an Verbindungen, Optimierungsmöglichkeiten wie auch Interventionszielen – ist dies keine kleine Herausforderung.

Die Zukunftsentwürfe, welche dieses Geschäftsmodell leiten, antizipieren indes andere Bedrohungen und Chancen als in den meisten der Beispiele, die Radin nennt. Proben oder Substanzen zu konservieren, ist in der Naturstoffchemie nicht in erster Linie „a way of hedging against the caprice of time“ (ebd.: 361). Ausschlaggebend sind in diesem Fall vielmehr die Launen des Zufalls, nicht ein zeitlicher Vektor, der Sinnbild eines drohenden Verlusts an einzigartigen Spezies, Exponaten oder – individuellen wie gruppentypischen – Merkmalen wäre. Naturstoffe gibt es weiter in großer Zahl zu entdecken; aufgrund des hohen Anteils bislang nicht untersuchter Spezies steht kaum zu befürchten, dass sich dies in naher Zukunft ändern dürfte, zumal die chemischen Profile von Lebewesen u. a. je nach Standort, Erntezeitpunkt oder Population variieren. Sterben Arten aus, gehen damit womöglich einzigartige Naturstoffe verloren. Der Imperativ, möglichst viele Substanzen zu akkumulieren und zu konservieren, hat aber andere Hintergründe; er hängt vor allem damit zusammen, dass größere und diversere Sammlungen kommerziell wertvoller sind und die Wahrscheinlichkeit erhöhen, Verbindungen auf Vorrat zu haben, die in künftigen Projekten nützlich sein könnten. Zugleich – und in dieser Hinsicht ähnelt die skizzierte Zukunftsorientierung zum Teil Radins Szenarien – ist jeder Trennungsvorgang von Zufällen und kontingenten Faktoren abhängig und kann *de facto* die *erste und letzte Gelegenheit* sein, eine Substanz zu entdecken. Naturstoffe sind unter Umständen ausschließlich in einer einzelnen Charge eines Biomaterials zu finden, gerade im Fall von in geringer Konzentration enthaltenen Nebenverbindungen. Das Potenzial, welches das Unternehmen vermittelt, beruht nicht darauf, dass es die Le-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

bensprozesse kryokonservierter Proben nach Belieben unterbrechen und einsetzen lassen kann; maßgeblich ist die schiere Vielzahl der zu entdeckenden Inhaltsstoffe von Organismen. Was konserviert wird, sind Entdeckungen, nicht lebendige oder wiederbelebbare Ressourcen. Von isolierten Naturstoffen führt kein Weg zurück zu Lebewesen oder Lebensvorgängen; replizieren lassen sie sich allenfalls durch eine Nachisolierung oder synthetische Herstellung. Nur die tiefgefrorenen mikrobiellen Stämme sind im engeren Sinne als *latent life* zu charakterisieren, sie befinden sich tatsächlich, um Radin aufzugreifen, in „a state of suspended animation or pure potential" (ebd.).

Zum einen drängt das Unternehmen so die Vergänglichkeit von Lebewesen bzw. Biomaterialien zurück; zum anderen beschleunigt es die räumlichen und sozialen Dynamiken der Zirkulation und Verwertung daraus gewonnener Produkte (vgl. Pottage 2006b: 139). Vergangenheit und Zukunft, Entschleunigung und Beschleunigung werden auf spezifische Weise miteinander verschränkt. Die Zeitskalen und Reproduktionsmöglichkeiten biologischer Materialien zu beeinflussen, wird nicht umsonst als entscheidender Ansatzpunkt bio-basierter Wertschöpfung betrachtet (vgl. Bock von Wülfingen u. a. 2015: 11). Die Konservierung von Ressourcen bedingt dabei keine Vergangenheitsorientierung, ganz im Gegenteil: Aufbewahrt wird, was als potenziell nützlich für die Zukunft betrachtet wird. Dass, wie sich einige Beschäftigte beklagten, stets zu viel gelagert werde, widerspricht dem nicht: Platzmangel und Unordnung sind die Kehrseite der Fokussierung auf Wertschöpfungspotenziale; auszumisten ist nicht nur ein großer Aufwand, sondern eine riskante Angelegenheit – man kann nie sicher sein, welche Proben eines Tages noch zu welchem Zweck benötigt werden.

Handlungsleitend ist eine Haltung, die Claire Waterton, Rebecca Ellis und Brian Wynne in ihrer wissenschaftssoziologischen Studie zum DNA-*Barcoding* in der Taxonomie als „a pervasive sense of potential, an underlying anticipatory mood" umschreiben (2013: 91). Sie berufen sich dabei auf Sunder Rajans Überlegungen zur „grammar of biocapital", die er in der Auseinandersetzung mit den Spannungen zwischen Wissensproduktion und der Evokation spekulativer Zukunftsszenarien in der Biotech-Industrie entwickelt (2006: 111). Seine Ausführungen betreffen insbesondere die USA, wo dieser Sektor stark auf Wagniskapital angewiesen ist; mit Abstrichen sind sie auch auf andere Kontexte übertragbar. So ist das Unternehmen als GmbH nicht direkt den Erwartungen von Investoren ausgesetzt, höchstens indirekt über die Nachfrage seitens börsennotierter Kunden; die Hoffnungen und Verheißungen, die es bezüglich der angebotenen Pro-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

dukte und deren Potenzial zu wecken vermag, prägen seine Geschicke dennoch. Die Glaubwürdigkeit von „promissory visions“ zählt in diesem Zusammenhang, folgt man Sunder Rajan, mindestens so viel wie ihr Wahrheitsgehalt, der sich ohnehin erst mit zeitlicher Verzögerung offenbart (ebd.: 115). Regelmäßig wiederkehrende Hypes sind demnach kein Zerrbild der Realität: „[H]ype cannot be opposed to reality, as is too easily done when hype is read cynically. Rather, hype *is* reality, or at least constitutes the discursive grounds on which reality unfolds“ (ebd.: 116). Über diskursive Effekte hinaus können Verheißungen und Erwartungen Realitätseffekte zeitigen, indem sie Investitionen lenken und so unter Umständen erst die Möglichkeitsbedingungen für die Entwicklung eines Produkts schaffen. Eine von „vision and hype“ angetriebene Innovationskultur, wie sie Sunder Rajan nachzeichnet, fungiere auf spekulativ ausgerichteten Märkten als produktiver Wertschöpfungsmechanismus (ebd.: 110). Eine spekulative Zukunftsorientierung lässt sich freilich auch anders deuten – im Sinne enttäuschter Hoffnungen, wenn in Aussicht gestellte Durchbrüche ausbleiben.[157] Im Vergleich zu einigen der in wilde Hypes verwickelten Firmen, die Sunder Rajan vorstellt, wirkt das Unternehmen risikoavers und fast bieder. Nichtsdestotrotz bietet es Produkte an, deren Gebrauchswert sich erst im Rahmen weiterer Forschung erweist. Ungewisse Zukunftsperspektiven und ein spekulatives Moment scheinen der pharmazeutischen Forschung zwangsläufig innezuwohnen.

Die Vermittlung langfristig erschließbarer Potenziale garantiert nämlich keineswegs deren Realisierung, so sehr sie verheißt, die Vergänglichkeit von Lebewesen und deren Bestandteilen zu überwinden. Heutige Erlöse beruhen auf der Möglichkeit *künftiger* Wertschöpfung, auf dem Potenzial von Naturstoffen, eines Tages, wie indirekt auch immer, zur Entwicklung neuer Produkte beizutragen. Das Unternehmen vertraut auf das *unspezifische* Potenzial der chemischen Diversität, die in Biomaterialien zu entdecken ist, und seine Expertise darin, dieses zu erkunden und dauerhaft verwertbar zu machen. Da die genauen Nutzungsmöglichkeiten von Naturstoffen im Voraus bestenfalls grob einzugrenzen sind, setzt es auf das breit gefächerte Isolieren möglichst vieler nicht-redundanter, durch ihre standardisierte Form weithin anschlussfähiger Substanzen. Worin deren *spezi-*

157 So spricht die Soziologin Melinda Cooper wie folgt von den ausbleibenden Fortschritten in der Arzneimittelentwicklung der letzten Jahrzehnte: „Innovation, it would seem, has remained purely speculative, failing to materialize as workable therapy when introduced into the human body“ (2012: 24f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

fisches Potenzial besteht und inwiefern es sich realisieren lässt, erweist sich, wenn überhaupt, im Zuge weiterer Forschung.

4.4.2 Scheitern als Normalzustand?

Trotz allem Potenzial, das in kompatiblem Format angebotene Naturstoffe bieten mögen: Das Unternehmen ist über 20 Jahre nach seiner Gründung weiterhin ein kleiner Anbieter von Nischenprodukten. Als solcher ist es nicht erfolglos und erzielt seit Jahren ausreichende Einkünfte, um zumindest kostendeckend arbeiten zu können, im Gegensatz zu anderen Biotechnologiefirmen, die inzwischen bankrottgegangen sind. Dessen ungeachtet schwankt die Nachfrage nach Naturstoffen in der Industrie auf niedrigem Niveau. Dies liegt u. a. daran, dass Naturstoffe, so sehr sie in reiner Form vorliegen, nicht optimal für die gebräuchlichen Hochdurchsatztests geeignet und im Vergleich zu synthetischen Substanzen teuer sind (siehe Abschnitt 2.1). Verstärkt auf Naturstoffe zu setzen, könnte der Pharmaindustrie indes helfen, Auswege aus ihrer weithin beklagten Produktivitätskrise zu finden, wie manche Quellen nahelegen (vgl. z. B. Barker u. a. 2013: 301). Allerdings ist es nicht plausibel anzunehmen, dass eine Hinwendung zu Naturstoffen die hohen Misserfolgsquoten der Arzneimittelentwicklung radikal senken könnte. Nicht zufällig beschäftigt sich eine viel zitierte Studie zum Rückgang der Produktivität der Pharmaforschung überhaupt nicht mit den Verbindungen, die Firmen in ihren Bibliotheken horten (vgl. Scannell u. a. 2012). Die verwendeten Substanzen, gleich welcher Herkunft, bilden nur einen unter vielen Faktoren, die über Erfolg oder Misserfolg in Forschung und Entwicklung entscheiden. Regelmäßig zu scheitern, gehört dabei zum Alltag, vermutlich in größerem Maße als in jeder anderen forschungsbasierten Industriebranche. Womöglich besteht darin einer der wenigen ‚bio-spezifischen' Aspekte der entsprechenden Wertschöpfungsprozesse.

In der Arzneimittelentwicklung früher oder später zu scheitern, ist völlig normal (für Zahlen hierzu siehe Abschnitt 2.5). Dies verdeutlicht schon die Metapher des *Valley of Death*, mit der oft auf den Übergang von der präklinischen Wirkstoffentwicklung zu klinischen Studien angespielt wird (vgl. Newman 2016: 1), also auf eine Phase, in der viele Projekte eingestellt werden, besonders dann, wenn kleine Firmen auf Finanzierung seitens größerer Partner angewiesen sind. Eine Reportage zur Forschung an neuen Schlafmitteln weist in eine ähnliche Richtung: Ein Neurowissenschaftler berichtet darin, dass bei seinem Arbeitgeber, dem US-amerikanischen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Pharmakonzern Merck, MitarbeiterInnen, deren Wirkstoffe bestimmte Entwicklungsstufen erreichen, mit kleinen Glastrophäen ausgezeichnet werden; wohlgemerkt nicht erst, wenn eine Substanz zugelassen wird, sondern bereits, wenn sie intern für klinische Studien freigegeben wird – an einem Punkt, an dem eine Zulassung noch höchst ungewiss ist. Wenn man dermaßen oft scheitere, so der befragte Forscher, gelte es jeden erfolgreichen Zwischenschritt zu feiern. Die Trophäen sieht er daher als „celebrations in the face of likely failure“ (Parker 2013). Scannell vergleicht die Pharmaforschung prägnant mit einer Lotterie mit sehr teuren Tickets (vgl. 2015: 16f.). Ein Großteil der Investitionen fließe in Projekte, die in klinischen Studien scheiterten oder aus anderen Gründen abgebrochen würden; zudem seien mitnichten alle zugelassenen Arzneien kommerziell erfolgreich:

> Drug R&D is a slow process, and a lot of money is spent early on things that don't work. […]. Direct spending on things that failed averages around 70 %. It takes luck. It's not fair. Roughly nine out of ten drug candidates that enter clinical trials in man are never launched. Even for the few drugs that are ultimately approved, the winnings are skewed. The most successful 10 % of approved drugs, only 1 % of those that entered clinical trials, maybe 3 new drugs each year, generate half of the profits of the entire drug industry (ebd.: 18).

Zahlen, die Prinz anführt, bestätigen diese Einschätzung: Während wenige *blockbuster drugs* hohe Gewinne erzielen, decken bei etwa 70 % aller Medikamente die Erlöse nicht einmal die durchschnittlichen Kosten für Forschung und Entwicklung (vgl. 2008: 23). Kritiker der Pharmaindustrie wenden ein, dass die Kostenschätzungen, auf die sich Prinz und Scannell berufen, aufgebläht seien. Auch das Narrativ der hohen Risiken in der Entwicklung verbreitet die Industrie nicht ohne Eigeninteresse. Skepsis ist angebracht:

> The pharmaceutical industry claims that drug development is a high-risk activity, with lengthy and expensive clinical trials on which the success or failure of their products hinge. As part of this framing, the industry lobbying group PhRMA as well as industry-supported, academic economists have circulated stunning estimates of costs associated with bringing new drugs to market (Fisher u. a. 2015: 322f.).

Doch mögen die genauen Kosten auch umstritten sein: *Dass* die Entwicklung von Arzneimitteln kostspielig ist, steht außer Frage. Was dies für öffentlich finanzierte Gesundheitssysteme bedeutet, lässt sich kontrovers dis-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

kutieren. Die Grundaussage, um die es mir an dieser Stelle geht, ist davon nicht beeinträchtigt: Die meisten Projekte in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung scheitern, bevor ein Wirkstoff zugelassen wird, unabhängig davon, ob dieser natürlicher oder synthetischer Herkunft ist. Zu scheitern ist in jedem Fall das wahrscheinlichste Ergebnis, mithin der Normalzustand.

Streng genommen ist nur im Nachhinein feststellbar, ob ein Forschungsprojekt gescheitert ist. Mitunter kann ein kommerzieller Erfolg oder wissenschaftlicher Durchbruch gerade daraus resultieren, dass ein Vorhaben nicht aufgegeben wurde, obwohl es jahrzehntelang wenig Fortschritt machte. Die Forschung an Statinen bietet ein Paradebeispiel hierfür: Von den 1950er-Jahren bis zur Entwicklung des späteren *blockbuster* Mecavor mehr als 30 Jahre später hatte sie lange Zeit kaum greifbare Resultate gezeitigt und wurde dennoch fortgeführt (vgl. Greene 2007: 178f.). Der Begriff des Potenzials ist hilfreich, um diese Spannung zwischen Stagnation, vorübergehendem Scheitern und erfolgreichen Zwischenschritten erfassen und in der Schwebe halten zu können. Ob das Wirkungspotenzial einer Substanz jemals realisiert wird, hängt dabei von einer Reihe von Zufällen und kontingenten Entscheidungen ab. Aktivitäten kristallisieren sich in spezifischen Praktiken heraus; nur dann, wenn eine Verbindung zum richtigen Zeitpunkt im passenden *Assay* getestet und trotz zunächst vielleicht mehrdeutiger Resultate nicht ausgefiltert wird, bestehen Chancen, ihren möglichen Effekten zur Entfaltung zu verhelfen. Aufgrund der im Laufe der Entwicklung steigenden Kosten eines Abbruchs herrscht in der Pharmaindustrie jedoch großer Druck, Projekte nicht zu lange fortzuführen. In einem *Business*-Handbuch wird dies auf folgende Formel gebracht: „From a business perspective, the cost of failure is so great that, if you are ordained to fail, everyone wants to fail early. Hence it is very important for companies, especially if small, to try to fail early" (Bartfai und Lees 2006: 214). Der empfohlenen „‚Smart Clinical Trials' policy" (ebd.) zum Trotz besteht gleichwohl das Risiko, zu früh oder zu selektiv auszusieben und so das Potenzial mancher Wirkstoffe zu verkennen.

Das Unternehmen ist von den hohen Misserfolgsraten in klinischen Studien nur indirekt betroffen. Der Großteil der Produkte und Dienstleistungen, die es anbietet, wird lange *vor* der Phase genutzt, die Bartfai und Lees als früh bezeichnen. Für Naturstoffe ohne bekannte Aktivitäten gilt dies ohnehin und auch die verkauften Leitstrukturen befinden sich in einer frühen, d. h. präklinischen Phase der Entwicklung. Die Erfolgsaussichten von Wirkstoffen sind an diesem Punkt völlig unabsehbar, im Einzelfall aber durchweg sehr gering. Die Wirkstoffe, um die es geht, haben in zellu-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

lären oder subzellulären Testsystemen vielversprechende Aktivitäten an einem bestimmten Target gezeigt, sind auf ihre Toxizität geprüft und in Bezug auf einige metabolische und physikochemische Parameter hin optimiert. Für das Unternehmen stellt dies schon ein großes Forschungsprojekt dar, während Pharmakonzerne darin bestenfalls den Anfang eines Entwicklungsvorhabens sehen. Doch erhalten bei Weitem nicht alle verkauften Leitstrukturen überhaupt die Chance, in klinischen Studien zu scheitern oder Erfolg zu haben. Zunächst filtern Kunden massenhaft aus, um die allzu weiten Möglichkeitsspielräume der Forschung einzuengen und auswählen zu können, für welche Wirkstoffe klinische Tests angesetzt werden. Für das Unternehmen mag ein Verkaufserfolg vorliegen; ob eine Leitstruktur als Wirkstoff Erfolg hat, erweist sich erst später. Im Laufe der Zeit verzweigen sich die Entwicklungspfade von Wirkstoffen; die Gelegenheiten, zu scheitern oder Erfolg zu haben, vervielfältigen sich über einzelne Projekte hinaus. Der Abbruch der Entwicklung einer Substanz auf ein bestimmtes Ziel hin kommt keinem endgültigen Scheitern gleich; ein Erfolg – z. B. für eine andere Indikation oder mit einem modifizierten Derivat – ist nie auszuschließen. Wird ein Projekt beendet, werden die bearbeiteten Wirkstoffe schließlich nicht entsorgt; sie verbleiben in Substanzbibliotheken und können zu anderen Zwecken direkt oder indirekt von Nutzen sein. In großen Pharmafirmen werden viele Vorhaben ohnehin aus geschäftlichen Erwägungen heraus eingestellt, bevor feststeht, ob die jeweiligen Arzneien wirksam sind. Es handelt sich um Portfolio-Entscheidungen: Laufen zahlreiche Projekte parallel, wird aus Kostengründen regelmäßig abgewogen, welche fortgesetzt werden und welche nicht. Wenn andere Projekte gewinnträchtiger erscheinen, schnellere Fortschritte machen oder besser zu verschobenen Prioritäten passen, kann dies bedeuten, dass die Entwicklung eines Wirkstoffs abgebrochen wird, ohne dass sie im engeren Sinne, d. h. in einer klinischen Überprüfung, gescheitert wäre.

Angesichts der hohen Misserfolgsraten ist für vorgelagerte Akteure jeder erfolgreiche Zwischenschritt, den Kunden erreichen, ein Grund zur Freude. Denn häufig – je nach den ausgehandelten vertraglichen Bedingungen – fließen schon bei einem Teilerfolg, z. B. bei Eintritt in die klinische Phase, Meilensteinzahlungen. Das Hauptziel bleibt aber, prozentual an den Erlösen zugelassener Arzneien zu partizipieren; derartige *royalties* bieten an der Entwicklung beteiligten Akteuren Chancen auf deutlich höhere Einkünfte als einmalige Meilensteinzahlungen. Viele Kunden des Unternehmens versuchen indes selbst, Wirkstoffe nach einiger Optimierung weiterzuverkaufen. Ob Entwicklungspfade Erfolg haben, ergibt sich dann, wenn überhaupt, erst einige Stufen weiter *downstream*, was vorherige Zahlungen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

freilich nicht ausschließt. Worin ein Erfolg oder Scheitern besteht, hängt davon ab, welches Ziel mit einem Produkt verfolgt wird, an welchen Kriterien festgemacht wird, ob es erreicht wurde, und zu welchem Zeitpunkt man danach fragt. Was heißt dies für Naturstoffe und Derivate? Können solche Produkte überhaupt scheitern oder Erfolg haben? Und woran ließe sich dies ermessen, abgesehen von den erzielten Erlösen? Insofern der Zugang zu neuen Verbindungen keinesfalls mit einer zeitnahen Entwicklung neuer Wirkstoffe zusammenfällt, bieten kurzfristige Veränderungen der Produktivität der Pharmaforschung, wie auch immer man diese bewertet, keinen brauchbaren Indikator. Je indirekter ein Produkt zu künftiger Wertschöpfung beiträgt, je mehr sein Wert also ein potenzieller ist, desto schwerer fällt es, Erfolg und Misserfolg auseinanderzuhalten. Dies gilt erst recht, wenn zwischen dem Erwerb von Substanzen und deren weiterer Entwicklung eine mehr oder weniger lange Zeitspanne verstreicht. Naturstoffe ohne bekannte Aktivitäten steigern folglich im besten Fall die Wahrscheinlichkeit, dass Kunden in Zukunft *rückblickend* einen Erfolg konstatieren können; in der Gegenwart festzustellen, inwiefern sie zur Lösung nicht genau absehbarer künftiger Aufgaben beitragen, ist beinahe unmöglich. Um Abnehmer für Ressourcen zu finden, die ein dermaßen unspezifisches Potenzial verkörpern, ist das Unternehmen darauf angewiesen, glaubhaft zu vermitteln, dass es ein *besonderes* Potenzial zugänglich macht – eine anderweitig nicht verfügbare Vielfalt an prävalidierten Molekülen in standardisierter Form. Letztlich sind Naturstoffe ein Mittel zum Zweck, um neue Wirkstoffe zu entdecken. Zugleich leisten sie unstrittig einen gefragten Beitrag; schließlich wird die mangelnde Diversität der Sammlungen von Pharmafirmen häufig als ein Grund für die Innovationskrise der Industrie betrachtet.

Über den Verkauf von Naturstoffen wird demnach ein Potenzial vermittelt, das in erster Linie in der Erhöhung der strukturellen Diversität von Substanzbibliotheken besteht. Auf andere forschungsintensive Industriezweige, in denen spezialisierte Firmen in der Frühphase der Wertschöpfung Produkte mit ungewissen Erfolgsaussichten anbieten, ist diese Konstellation kaum übertragbar. Ein derart riesiger, lang konservierbarer Vorrat an Zufallsfunden und Zwischenprodukten früherer Forschungen, die automatisiert durchsucht und in unzähligen Filterungsvorgängen nach und nach weiterbearbeitet werden, ist nur von Nutzen, wenn enorme Wissenslücken und Misserfolgsrisiken bestehen, die sich allein durch rationale Modellierung oder Simulation nicht überwinden lassen. In der Arzneimittelforschung kommt hinzu, dass der chemische Raum in quantitativer Hinsicht niemals auszuschöpfen ist. Einfach mehr Substanzen anzuhäufen

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

oder herzustellen, ist annähernd zwecklos. Strukturelle Diversität wird vor diesem Hintergrund zu einem begehrten und kostbaren Gut.

Mit der biologischen oder synthetischen Herkunft von Substanzen hat diese Lage der Pharmaforschung nicht direkt zu tun. Wenn es einen Aspekt gibt, der tatsächlich ‚bio-spezifisch‘ ist, besteht dieser darin, dass jeglicher Versuch, *auf Organismen einzuwirken*, vor dem Hintergrund tiefer Abgründe von Unwissenheit stattfindet. Was bleibt, ist tastendes – obgleich maschinell beschleunigtes und teils automatisiertes – Herumprobieren bei schlechten, nicht genau prognostizierbaren Erfolgsaussichten. Wäre der Zusammenhang zwischen Grundlagenwissen und gezielten Interventionsmöglichkeiten belastbarer, ließe sich kaum erklären, warum ein milliardenschwerer Industriezweig sich in der Frühphase der Forschung ausgerechnet auf zufallsbasierte Suchverfahren verlässt (siehe Abschnitt 2.4). Statistiken dazu, wie viele *Hits* im *Screening* später durchschnittlich zu einem zugelassenen Wirkstoff führen, wiegen die negativen Zufallsmomente nicht auf; Zehntausende von Substanzen zu testen, unter den Treffern auszusieben und einige weiterzuentwickeln, garantiert keinen Erfolg. Das Auftreten dermaßen seltener, ungenügend verstandener Ereignisse ist nie gänzlich kalkulierbar. Die Wissenslücken werden häufig darauf zurückgeführt, dass Lebensvorgänge unvorstellbar komplex sind: „*[A]ll* living things seem to be far more complicated and creative than any genuinely human artefact“ (Dutfield 2010: 539). Latenten Vitalismus braucht man weder dieser Aussage noch meinen GesprächspartnerInnen zu unterstellen, die immer wieder darauf hinwiesen, dass Projekte u. a. deshalb scheitern können, weil die physiologischen Mechanismen, die Erkrankungen zugrunde liegen, nicht oder nur partiell bekannt sind, oder, schlimmer noch, weil manche Interventionen im menschlichen Organismus nicht funktionieren, obwohl sie an einem molekularen Target die erwünschte Wirkung ausgelöst hatten. Dass Wirkstoffe aus oftmals unbekannten Gründen regelmäßig scheitern, ist in der Pharmaindustrie schlicht eine so gefürchtete wie allgemein anerkannte Tatsache. Auch in späten Entwicklungsphasen ist kaum zu antizipieren, ob eine Arznei ausschließlich die gewünschten Effekte zeigt. Ein Bericht der US-amerikanischen *Food & Drug Administration* mag zur Veranschaulichung dienen: Darin werden einige Wirkstoffe vorgestellt, die nach positiven Ergebnissen in Phase II-Studien in Phase III scheiterten. Es handelte sich also um Substanzen, die zuvor bei Hunderten von PatientInnen messbare positive Wirkungen gezeigt hatten, diese anschließend aber nicht bestätigen konnten – obwohl die jeweiligen Firmen sie als so vielversprechend beurteilt hatten, dass sie kostspielige Phase III-Studien finanzierten. Als Probleme, die in Phase III auftraten,

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

werden vor allem mangelnde Wirksamkeit und unerwartete Nebenwirkungen genannt (vgl. FDA 2017: 5ff.). In einem Kommentar zu dem Bericht betont Lowe auf seinem *In the Pipeline*-Blog, dass kaum überschätzt werden könne, in welchem Maße die Pharmaforschung durch Wissenslücken und regelmäßiges Scheitern gekennzeichnet sei:

> Drug projects fail constantly. It's hard, sometimes, for people who've worked in other industries to appreciate this. Drug development is a unique combination of very high regulatory burden and very high failure rates, so it's tempting to say that the regulations cause the failures. But that isn't true. Biology causes the high failure rates – specifically, our lack of understanding of biology. And that's the essential part that it's hard for people outside the field to grasp – just how little we know. We know a lot more about how some new code will run, how a new car will corner, how a new recipe will taste, how a new building will look, or how a new movie will do on its first weekend. A *lot* more. Those all have their uncertainties, of course […]. But those uncertainties are, believe me, tiny compared to the uncertainty of taking a drug into the clinic and giving it to people. I don't think that there's anything else quite like it in the modern industrial world. It's terrifying. Once you grasp the situation, you won't believe that we do it this way, but we do, because we don't have any other way to do it (2017a).

Die anspruchsvollen Zulassungsverfahren für neue Wirkstoffe sind demzufolge nicht für die hohen Misserfolgsraten verantwortlich; sie spiegeln lediglich wider, dass selbst vielversprechende Arzneien nicht immer das bewirken, was von ihnen nach jahrelanger Entwicklung erwartet wurde.[158] Folgt man dieser Ansicht, handelt es sich in der Tat um einen ‚bio-spezifischen' Aspekt, der Wertschöpfungsprozesse maßgeblich prägt. Schuld am Scheitern ist, wie es im Jargon der Akteure heißt, ‚die Biologie' – die Auswirkungen von Substanzen auf Organismen – mitsamt den damit einhergehenden Abgründen an Unwissenheit. In einem anderen Eintrag bringt Lowe dies unter dem Titel „Software Eats the World, But Biology Eats It"

158 Vergleicht man Arzneien mit Nahrungsergänzungsmitteln, wird deutlich, dass regulatorische Auflagen teils doch mit Misserfolgsrisiken zusammenhängen. Die fehlende Zulassungspflicht senkt die Risiken für Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln eindeutig: Als Nahrungsmittel dürfen diese im therapeutisch relevanten Sinne nicht einmal wirken; spezifische Effekte nachzuweisen, ist nicht notwendig. Ob sie tatsächlich die ggf. suggerierten gesundheitsfördernden Eigenschaften haben, ist rechtlich gesehen gleichgültig, solange sie nicht mit irreführenden *health claims* beworben werden.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

griffig zum Ausdruck (2017b): Er beschäftigt sich dort mit den regelmäßig wiederkehrenden Verheißungen, dass die Pharmaforschung durch computerassistierte Verfahren endlich rationaler, zuverlässiger und schneller werde – Versprechungen, die sich bislang freilich nie erfüllt hätten. Er zitiert gar aus einem Magazinartikel aus dem Jahr 1981, der in Begriffen, die bis heute verführerisch klingen, Fortschritte verheißt, die bis heute nicht eingelöst sind (vgl. Bartusiak 1981). Computerunterstützung, so Lowe, erleichtere und beschleunige viele Arbeitsschritte; letztlich müsse man aber ausprobieren, was in Organismen funktioniere, mit unverändert schlechten Erfolgsaussichten: „[V]irtually every project I've been on in my career has had a computational contribution. But it's the biology that comes along and overrules everything“ (ebd.). Welche weiteren gesundheits- und krankheitsrelevanten Dimensionen des u. a. sozioökonomischen, kulturellen und biologischen Daseins von Menschen sich hinter der Rede von der Biologie als Ursache instabiler, unerwarteter oder ausbleibender Effekte von Arzneien verbergen (vgl. Roelcke 2017), ist an dieser Stelle nebensächlich. Aus Sicht der Akteure lassen sich schlichtweg alle Spielarten von Variabilität, denen nicht mithilfe statistischer Parameter Rechnung getragen wird, unter das Stichwort ‚Biologie‘ subsumieren. Die Komplexität ohnehin nur partiell verstandener krankheitsrelevanter Prozesse wird so zusätzlich erhöht; insofern die Biologie auch nicht im engeren Sinne biologische Aspekte umfasst, sind Misserfolge in klinischen Studien noch schwerer abzusehen.

Angesichts dessen drängt sich die Frage auf, wie die pharmazeutische Forschung und Entwicklung überhaupt am Laufen gehalten wird. Wie funktioniert Wertschöpfung unter Bedingungen regelmäßigen Scheiterns, und zwar so, dass sich auch kleine Firmen, die in der Frühphase der Forschung beteiligt sind, über Wasser halten können? Misserfolgsrisiken wie auch die Chancen, Erfolg zu haben bzw. am Erfolg anderer Akteure zu partizipieren, sind netzwerkartig über zeitlich gestreckte, räumlich wie organisatorisch aufgefächerte Wertschöpfungsketten verteilt. Mit fortschreitender Entwicklung wachsen Risiken und Gewinnpotenziale massiv an; im seltenen Erfolgsfall profitieren teils auch vorgelagerte Akteure von Erlösen ihrer Partner oder Kunden. Angetrieben wird der gesamte Prozess durch zweierlei Faktoren: Zum einen scheitert die Entwicklung von Wirkstoffen *sehr häufig*, doch *nicht immer*. Die Erfolgsaussichten jedes Projekts mögen äußerst dürftig sind; die Gewinne, welche die Industrie mit einigen erfolgreichen Medikamenten erzielt, liegen dafür umso höher, im Fall einzelner *blockbuster* exorbitant hoch (vgl. Prinz 2008: 20ff.). Nur deshalb können Pharmakonzerne eine Kette kleinerer Anbieter und Forschungsdienstleis-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ter finanzieren, die oft bestenfalls indirekt zur Entwicklung neuer Arzneien beitragen. Derartige Gewinnerwartungen machen zudem verständlich, warum weiter für Indikationen geforscht wird, die potenziell höchst profitabel sind, bislang aber keinerlei Grund zur Hoffnung auf pharmazeutische Durchbrüche gegeben haben.[159]

Zum anderen gilt Gesundheit in modernen Gesellschaften als herausragend wertvolles Gut, das besondere Ausgaben und Mühen rechtfertigt. So waren einige meiner GesprächspartnerInnen sichtlich von dem Ideal getrieben, kranken Menschen zu helfen. Altruismus, Forschungsehrgeiz und finanzielle Anreize mögen sich in der Hoffnung auf Erfolgserlebnisse in der Wirkstoffentwicklung überlagern; dem Faszinationscharakter der Forschung zum Wohl der Gesundheit tut dies keinen Abbruch. Ein Mitarbeiter bezeichnete die Medizinalchemie gar mit spürbarer Begeisterung als „Königsdisziplin der Biochemie" und betonte, dass es ein tolles Gefühl sei, wenn ein selbst entwickelter Wirkstoff, bei dem Aussicht auf die Heilung von PatientInnen bestehe, endlich an Menschen getestet werde; in seiner Aussage klang mehr an als die Hoffnung auf kommerziellen Erfolg (X2, 21.3.2012, P226). Der anvisierte medizinische Nutzen von Arzneien motiviert ForscherInnen somit durchaus. Darüber hinaus ist „[b]iologisch definierte Gesundheit" auf überindividueller Ebene „ein zentrales gesellschaftliches Gut und ein das gesamte Verhalten normierender Wert", der nahelegt, dass „[b]iomedizinisch definierte Krankheiten […] mit allen Mitteln verhindert oder nach ihrem Auftreten wieder beseitigt werden" sollen (Roelcke 2017: 165). Aus unternehmerischer Sicht kommt ein weiterer Aspekt hinzu: Gesundheit kann mehr umfassen als nur die Freiheit von spezifischen Krankheiten; *per se* kennt sie keine Grenze nach oben. Dumit spricht prägnant von „surplus health", um zu beschreiben, wie die Industrie darauf hinarbeitet, die Menge der verschriebenen Arzneien zu erhöhen (2012: 17). Die Gesundheit zu steigern, sei nicht allein eine Leitmaxime, die individuelles wie soziales Verhalten präge, sondern komme aus Sicht der Pharmaindustrie einem Imperativ zu unbegrenztem Wachstum gleich:

> [H]ealth as a paramount value in our life is defined in part by clinical trials that have to build in assumptions about health, normality, and risk. As there is no logical limit to risk or health, the practical result for pharmaceutical companies is an unlimited imperative. They want to

159 Die schockierende Bilanz sämtlicher klinischer Studien an Wirkstoffen zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit spricht für sich: Seit 2002 wurden in 413 Studien 244 verschiedene Arzneien getestet, von denen 99,6 % scheiterten, also nicht das jeweilige Studienziel erreichten (vgl. Scannell 2015: 5).

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

> maximize prescriptions by expanding the market of those at risk, defining clinical trials as broadly as possible, and persuading us that all risks are, in fact, conditions that must be treated now with drugs (ebd.: 15).

Solange Gesundheit als höchstes und stets maximierbares Gut gesehen werde, gebe es keinen Ausweg aus dieser nachdrücklich als Dilemma beschriebenen Situation: „[U]ntil we recognize that health can be grown and that trials are being designed to maximize ‚health as treatment‘ rather than ‚health as freedom from treatment‘, there is no way not to grow it. We'd have to be against health“ (ebd.: 217)! Als Ziel der pharmazeutischen Forschung ist Gesundheit mit einem Überschuss an – finanziellen, legitimatorischen und motivationalen – Ressourcen gekoppelt, der ein ganzes Netzwerk beteiligter Akteure durchdringt. Wertschöpfung im Angesicht regelmäßigen Scheiterns ist die Kehrseite dieses Überschusses und nur vor diesem Hintergrund langfristig aufrechtzuerhalten. Anbieter wie das Naturstoffunternehmen vermitteln nichts als das Potenzial späterer Wertschöpfung; doch gelegentlich wird potenzieller Wert *realiter* eingelöst. In der Frühphase der Forschung sind die Zusammenhänge zwischen den Ressourcen, die spezialisierte Anbieter bereitstellen, und deren späteren Entwicklungspfaden noch sehr lose; insbesondere dann, wenn Substanzen lediglich zur Diversifizierung von Bibliotheken dienen. Indirekt, durch nachgelagerte Akteure gefiltert, kommt der angesprochene Überschuss aber auch in diesem Fall zum Tragen.

Bedenkt man, wie sehr die Pharmaforschung durch regelmäßiges und unvorhersehbares Scheitern sowie abgrundtiefe Wissenslücken gekennzeichnet ist, treten der Beitrag der Vermittlungsarbeit des Unternehmens und deren Grenzen klarer zutage: Insgesamt ist die Arzneimittelentwicklung ein alles andere als linear ablaufender Prozess (vgl. Dutfield 2014: 660). Das Unternehmen bemüht sich indes, Teilschritte davon linear zu organisieren, besser gesagt: Es verfolgt den Prozess nur so weit, wie es ihn mehr oder weniger linear gestalten kann: In Bezug auf die Naturstoffisolierung, die als fließbandartiger Prozess organisiert ist, bedarf dies keiner weiteren Erläuterung; in Forschungsprojekten beschränkt sich das Unternehmen auf medizinalchemisch optimierte Leitstrukturen. Die Bearbeitung von Wirkstoffen endet in der präklinischen Phase, bevor mithin – im Jargon der Akteure – die Biologie völlig überhandnimmt, bevor die Komplexität von Lebensprozessen also die Linearität physikalischer Trennungs- und Analysevorgänge, chemischer Reaktionen und miniaturisierter *in-vitro*-Testsysteme unweigerlich durchbricht. Erfolg und Misserfolg lassen sich zu diesem Zeitpunkt kaum auseinanderhalten, abgesehen von der Fra-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ge nach der Höhe der erzielten Einkünfte. Inwiefern Naturstoffe und davon abgeleitete Wirkstoffe ein besonderes Wertschöpfungspotenzial vermitteln, bleibt in der Schwebe.

4.5 Fazit

Bedingungen und Praktiken, die sämtlichen auf Organismen, deren Lebensvorgängen oder diesbezüglichem Wissen basierenden Wertschöpfungsprozessen gemeinsam wären, lassen sich in meiner Fallstudie nicht ausmachen. Forschung als standardisierten Produktionsprozess zu organisieren und relevante Details strategisch geheim zu halten, offenzulegen oder durch Verträge und Patente abzusichern, kann auch in wissensbasierten Industriezweigen, die nichts mit Biomaterialien zu tun haben, entscheidend sein. Wie Objekte aus bestimmten Kontexten gelöst und in andere eingebunden werden, prägt Handlungsspielräume – z. B. im Umgang mit Sammlungen oder in verzweigten Wertschöpfungsketten – ebenso auf maßgebliche Weise, unabhängig davon, ob es sich um Bestandteile von Lebewesen oder andere Gegenstände handelt. Theorien, welche postulieren, dass die ökonomische Verwertung von Biomaterialien oder gar des Lebens überhaupt in eine neue Phase getreten sei, wie auch immer man diese definiert, erscheinen angesichts dessen zu vage. Auf Einzelfälle übertragen bieten sie wenig mehr als Gemeinplätze, die nicht einmal durchweg zutreffen. Wertschöpfungsstrategien können deutlich spezifischer auf ein Geschäftsmodell zugeschnitten sein: Mit Firmen, die zunächst Extrakte testen, bevor sie daraus Fraktionen oder Reinsubstanzen gewinnen, hat das Unternehmen z. B. einige Gemeinsamkeiten, u. a. in logistischer und operationaler Hinsicht; doch wiegen die Differenzen mindestens ebenso schwer, obwohl vordergründig ein ähnliches Produkt angeboten wird. Eine ganze Sammlung reiner Naturstoffe mit geklärten Molekülstrukturen, aber ohne bekannte Aktivitäten ist anders verwertbar als einzelne Verbindungen aus aktiven Extrakten. Selbst innerhalb des Unternehmens zeigen sich markante Unterschiede zwischen Geschäftsfeldern, Produktkategorien oder Rohmaterialien: Projekte im Pharmabereich unterliegen wegen abweichender regulatorischer Vorgaben anderen Anforderungen als solche im *Food*-Sektor; bei Pflanzen ist es im Gegensatz zu kultivierten mikrobiellen Stämmen nötig, ihre Herkunft geheim zu halten und bei Bedarf Material nachzubestellen; und im Substanzverkauf ist ein *Benefit-sharing* mit Lieferanten von Biomaterialien – im Unterschied zu Forschungsprojekten – *de facto* ausgeschlossen, da der vereinbarte Sockelbetrag meist

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

nicht überschritten wird. Es lohnt sich, genau hinzusehen, und nicht alle Wertschöpfungsvorgänge, die direkt oder indirekt auf Lebewesen basieren, über denselben konzeptuellen Kamm zu scheren. Statt einen weiteren nur bedingt verallgemeinerbaren Neologismus mit dem Präfix „Bio-“ zu prägen, beschreibe ich die Tätigkeiten des Unternehmens daher mit einem absichtlich wenig anspruchsvollen Begriff als Vermittlungsarbeit.

Die Leistungen des Unternehmens erstrecken sich nämlich auf eine Vielzahl von Tätigkeiten, die nicht in erster Linie mit der Generierung von Wissen oder mit Biomaterialien zu tun haben, sondern typisch für einen Akteur sind, der eine Vermittlerrolle einnimmt. So vermittelt es nicht nur zwischen materiell verschiedenartigen Ressourcen (einerseits Bodenproben und gemahlenen Pflanzenteilen, andererseits reinen chemischen Verbindungen), wissenschaftlichen Disziplinen sowie diversen praktischen Fertigkeiten und technologischen Verfahren. Darüber hinaus ist es zwischen höchst unterschiedlichen Akteuren positioniert (Anbieter von Pflanzenmaterial und Pharmakonzerne); in dieser Funktion kümmert es sich u. a. um Zoll- und ABS-Formalitäten und etabliert stabile Beziehungen zu Lieferanten. Kunden sollen sich in jeglicher Hinsicht Mühe und Zeitaufwand sparen und sämtliche Leistungen im Zusammenhang mit Naturstoffen aus einer Hand beziehen können; Naturstoffe zu nutzen, soll ihnen leicht gemacht werden. Vermittelt wird ein Bündel heterogener, aufeinander bezogener Leistungen, das diverse soziale Beziehungen, Referenzrahmen, Praktiken und Anforderungen *ineinander verschränkt* und *in dieselben Operationsketten* einbindet. Vermittlungsarbeit zu leisten, bedeutet mehr, als lediglich viele separate Aspekte zu berücksichtigen: Das Gesamtprodukt resultiert gerade aus der *Bündelung* von Leistungen, die anschließend höchstens analytisch zu unterscheiden sind. Naturstoffe werden in diesem Zusammenhang nicht nur von chemischen Unreinheiten befreit, sondern auch von rechtlichen Risiken und sozioökonomischen Verbindlichkeiten. Zu diesem Zweck löst das Unternehmen systematisch Verbindungen zu Herkunftskontexten – zu Lebewesen wie auch zu Ländern und Lieferanten – und stellt dafür andere her, z. B. zu weiteren Substanzen im Katalog. Die Diversität der Bestandteile von Biomaterialien wird so auf eine Art und Weise enggeführt, die sie ihrer Vermarktung zuträglich und mit der weiteren Forschung kompatibel macht. Dass die Verantwortung für die Erfüllung der Regelungen zum gerechten Vorteilsausgleich dabei verschwimmt und an andere Akteure delegiert wird, ist ein Nebeneffekt, der die Zirkulation von Naturstoffen zusätzlich erleichtert.

Die Verfahren, welche das Unternehmen anwendet, sind als solche nicht neuartig. Im Gegensatz zu vielen Beispielen, die in der zeitgenössi-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schen Theoriebildung bevorzugt genannt werden, z. B. Stammzelltechnologien, Organtransplantationen oder *In-vitro*-Fertilisationen (vgl. Waldby 2002: 308), blickt die Naturstoffchemie auf eine Geschichte zurück, die weit in das 19. Jahrhundert reicht. Extrakte durch säulenchromatografische Methoden in Reinsubstanzen aufzutrennen und deren Molekülstrukturen mithilfe von NMR-Spektrometern zu klären, ist eine seit Jahrzehnten übliche Vorgehensweise; technologische Neuerungen erleichterten und beschleunigten in den frühen 1990-er Jahren die NMR-Analyse und erweiterten die Handlungsspielräume von Anbietern, doch wurde der Trennungsprozess dadurch keineswegs tiefgreifend umgestaltet (siehe Abschnitt 3.2). Wenn an dem Geschäftsmodell etwas wirklich neu ist, sind es weder grundlegend veränderte Möglichkeiten der technologischen Indienstnahme von Biomaterialien oder Lebensvorgängen noch deren völlig andersartige ökonomische Mobilisierung. Maßgeblich ist stattdessen, dass die angebotenen Produkte an die Bedürfnisse eines veränderten industriellen Umfelds angepasst sind, also an die Anforderungen von Kunden, die für *Screening*-Kampagnen und Forschungsprojekte fast ausschließlich Reinsubstanzen nutzen, und dies in großer Zahl. Eine Sammlung nicht-redundanter, unabhängig von ihren Aktivitäten isolierter Naturstoffe ist in dieser Hinsicht tatsächlich eine neuartige Ressource. Ihre Neuheit liegt weniger daran, dass die einzelnen Objekte ehemals Bestandteile von Lebewesen waren, als an ihrem Charakter als Sammlung, die den in standardisierter Form bestellbaren Verbindungen einen anderen Wert verschafft. Inhaltsstoffe von Biomaterialien werden so annähernd auf dieselbe Weise verfügbar wie synthetische Verbindungen. Fast könnte man sagen: In diesem Zusammenhang wird – im Gegensatz zu den Prämissen, von denen Rose ausgeht (vgl. 2007a: 3) – *vitality* nicht mobilisiert, sondern *demobilisiert* und gerade dadurch ökonomisch produktiv gemacht. An Substanzen, die auf Lebewesen zurückgehen, interessiert nur noch ihre Diversität auf molekularer Ebene, nicht ihre frühere Lebendigkeit. Diese wird vielmehr absichtlich überwunden, sorgt sie doch für unerwünschte Vergänglichkeit und Komplexität. Erst unter dieser Voraussetzung, als Teil einer Sammlung und zu unbelebten *immutable mobiles* geworden, sind Naturstoffe als Ressourcen der Pharmaforschung gefragt.

Der epistemische und kommerzielle Wert der Sammlung ist jedoch nur zu erschließen, wenn diese langfristig ohne größere Veränderungen konserviert werden kann; insbesondere deshalb, weil sich nicht eingrenzen lässt, *welche* der gelagerten Produkte bzw. Rohmaterialien sich als nützlich erweisen könnten. Der Beitrag einzelner Verbindungen zur weiteren Entwicklung durch Kunden ist im Voraus nicht absehbar; vermittelt wird das

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Potenzial *künftiger* Wertschöpfung. Dieses Potenzial ist auf der Ebene der gesamten Sammlung wie auch auf derjenigen der Einzelobjekte verortet: Spezifische Naturstoffe können zu Wirkstoffen entwickelt werden und als solche kommerziellen Erfolg haben; wahrscheinlicher ist aber, dass sie zur Diversifizierung von Substanzbibliotheken dienen und bestenfalls indirekt zu therapeutischen Fortschritten oder monetären Einkünften führen. Unablässig wird in der Pharmaforschung in wiederkehrenden zyklischen Bewegungen gesucht, getestet, ausgefiltert, variiert und gehofft – im Einzelfall meist umsonst. Auf übergeordneter Ebene besteht gleichwohl die Erwartung, dass eine größere Diversität an Substanzen die Chancen auf einen Erfolg mit einer unter den unzähligen Verbindungen erhöht.

Viele in der Literatur geäußerten Gedanken zu wissensbasierter Wertschöpfung, die auf Lebewesen zurückgeht, lassen sich – wie gesagt – nur bedingt auf mein Fallbeispiel übertragen: Sie betreffen entweder nicht alle derartigen Geschäftsmodelle im selben Maße oder sind, wie Birch und Tyfield einwenden, nicht spezifisch für die bio-basierte Ökonomie (vgl. 2013: 308). Während Birch und Tyfield darauf abstellen, dass sich die Praktiken, auf welche schillernde Begrifflichkeiten wie z. B. *biovalue* Bezug nehmen, lediglich um Wissensarbeit und deren ökonomische Verwertung drehen, möchte ich abschließend zwei Eigenheiten hervorheben, die nahelegen, dass die beschriebenen Wertschöpfungsprozesse nicht gänzlich in Wissensarbeit aufgehen. Beide hängen mit Spezifika von Lebewesen bzw. deren Bestandteilen zusammen: Einerseits damit, welche Materialien bearbeitet werden und welche Funktion sie erfüllen; andererseits damit, wofür die angebotenen Produkte Anwendung finden; und beide prägen, wie Wissensproduktion und Wertschöpfung ineinandergreifen.

Zum einen ist das Unternehmen auf ein Außen angewiesen – auf Ressourcen, die es finden muss, da sie auf anderem Wege nicht zu generieren sind, auch nicht durch rational angeleitete Vorgehensweisen, und die im Modus einer routinemäßigen und arbeitsteiligen Suche nach Neuem erkundet werden (siehe Abschnitt 3.5.2). Dabei geht es um in Serie mobilisierte, mehr oder weniger zufallsbasierte *Entdeckungen*; d. h. weder darum, spezifische Biomaterialien in großem Maßstab als Rohstoff für die Produktion zu nutzen, noch darum, an spezifischen Fundstellen dauerhaft Ressourcen auszubeuten (wie z. B. im Fall von Bodenschätzen). Stattdessen folgt auf einen Fund stets der nächste Fund; es reicht, reine Inhaltsstoffe zu isolieren, ihre Molekülstruktur zu bestimmen und einige Hundert Milligramm auf Vorrat zu lagern. Im Vordergrund stehen Anzahl und Diversität der entdeckten Naturstoffe. Die je Verbindung verfügbare Quantität ist für den Substanzverkauf gewiss von Bedeutung; als Input für die For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

schung kann indes ein einziger Zugriff auf Rohmaterial genügen, um daraus Information oder spezifische Bestandteile zu gewinnen. Dass dieses Außen seinen Ursprung in Lebewesen hat, ist *vordergründig* nicht maßgeblich: Biologische Diversität ist ein Mittel zum Zweck, um chemische Diversität zu erschließen. Überspitzt gesagt: Enthielten Steine Inhaltsstoffe, die auf das Interesse von Kunden stießen und sich in ähnlichen Verfahren gewinnen ließen, spräche wohl nichts dagegen, Steine zu bearbeiten. Nicht umsonst werden Differenzen, die auf die *spezifische* Herkunft von Proben aus bestimmten Organismen zurückgehen, rasch eingeebnet. Varianten sind ausschließlich auf molekularer Ebene erwünscht; darüber hinaus wird Diversität systematisch in Standardformate überführt. Doch mag die unspezifische Tatsache des biotischen Ursprungs von Naturstoffen *per se* auch gleichgültig sein, da es um nichts als ihre Molekülstrukturen geht: *De facto* spielt ihre biologische Herkunft eine entscheidende Rolle. Die isolierten Substanzen sollen schließlich in anderen Organismen Wirkungen auslösen – und die Prämisse ist, dass Naturstoffe hierfür besonders geeignet sind. Ihre biologische Herkunft garantiert biologische Relevanz: Sie binden zumindest an *irgendwelche* biologischen Moleküle und zeigen dort *irgendwelche* Aktivitäten, da sie im Inneren anderer Lebewesen biosynthetisiert wurden; ein Vorteil gegenüber synthetischen Verbindungen, deren biologische Relevanz keineswegs feststeht (siehe Abschnitt 2.1.2). Dass bio-basierte Geschäftsmodelle – direkt oder indirekt – auf Biomaterialien angewiesen sind, die allein durch Wissensarbeit nicht gänzlich ersetzt werden können sind, ist allerdings keine überraschende Erkenntnis. *Wofür* Produkte, die auf Lebewesen oder deren Bestandteile zurückgehen, verwendet werden, ist mindestens ebenso bedeutsam wie ihre Herkunft, wenn die Frage ist, worin ihr spezifischer Beitrag besteht.

Denn biologische Relevanz ist – zum anderen – nicht gleichbedeutend mit *erwünschter* biologischer Aktivität. In Lebewesen spezifische Effekte hervorzurufen, ist die größte Herausforderung der pharmazeutischen Forschung, unabhängig davon, ob Wirkstoffe natürliche Vorbilder haben oder nicht. Zu scheitern ist für jedes Arzneimittel, das klinisch getestet wird, das wahrscheinlichste Ergebnis; für präklinische Wirkstoffe gilt dies erst recht. Das höchst risikobehaftete Ziel, in krankheitsbezogenen Prozessen in Lebewesen zu intervenieren, ist zugleich der Grund, weshalb die Industrie zum Teil an den Produkten des Unternehmens interessiert ist.[160] Wäre es nicht dermaßen schwierig, Wirkstoffe aufgrund rationaler Hypo-

160 Der Gegensatz zur Erforschung von Biomaterialien in anderen Industriezweigen spricht Bände: Wird der Latex einiger Löwenzahnspezies auf seine Eignung

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

thesen zu gestalten, bestünde wenig Nachfrage nach Naturstoffen ohne bekannte Aktivitäten, sind synthetische Verbindungen doch meist billiger und leichter zu beschaffen bzw. herzustellen. Angesichts der hohen Misserfolgsraten ist das Interesse seitens der Industrie notgedrungen opportunistisch, d. h. darauf ausgerichtet, jegliche Gelegenheit zu nutzen und riesige Reserven an möglichst unterschiedlichen Substanzen auf Vorrat zu halten.

Während viele Theorien zur bio-basierten Wertschöpfung auf – wie auch immer begründete – neuartige oder erweiterte *Möglichkeitsspielräume* abstellen, gilt es mithin ebenso die *Grenzen* zu beachten, die jedem Versuch, gezielt auf Lebensprozesse einzuwirken, gesetzt sind. Deren Komplexität und die daraus resultierenden abgrundtiefen Wissenslücken führen zu in anderen Industriezweigen undenkbaren hohen Misserfolgsraten. Erst vor diesem Hintergrund wird die Diversifizierung von Bibliotheken durch strukturell vielfältige und *per definitionem* biologisch relevante Naturstoffe zu einer gefragten Leistung. Denn rein quantitativ ist der chemische Raum nicht auszuschöpfen, wie der weitgehende Misserfolg der kombinatorischen Chemie belegt; mehr Substanzen sind nicht zwangsläufig besser, wenn viele davon keinerlei Aktivität zeigen oder allzu ähnlich sind. Über in Serie isolierte Naturstoffe – aus anderen Lebewesen gewonnene, mehr oder weniger zufallsbasierte Entdeckungen – ein Potenzial mit ungewissen Realisierungschancen zu vermitteln, ist nur dann ein attraktives Nischenangebot, wenn die Aussichten, auf anderem Wege das angestrebte Ziel zu erreichen, ebenso gering und vage sind.

---

für die Reifenproduktion untersucht, ist ein *völliges* Scheitern kurz vor der Markteinführung undenkbar. Hersteller mögen nach Abwägung aller Vor- und Nachteile zu dem Schluss kommen, dass andere biologische oder synthetische Materialien besser sind und die Entwicklung beenden, doch gibt es kein Äquivalent zu klinischen Studien, die ergeben können, dass das getestete Produkt aus unbekannten Gründen einfach nicht die Wirkung hat, die es nach jahrelanger Forschung zu haben schien. Im genannten Beispiel sind die Interventionsmöglichkeiten klarer umgrenzt als in der Pharmaforschung; die Relation zwischen Mittel und Zweck ist nicht annähernd so ungewiss. Ginge es um eine Diversifizierung der denkbaren Ausgangsmaterialien, wäre deren Spektrum eng umrissen; es bestünde z. B. nur Interesse an Spezies, die latexartigen Pflanzensaft produzieren.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

5. Zusammenfassung

Das Unternehmen, welches ich im Rahmen meiner Forschung zur kommerziellen Naturstoffchemie untersuchte, bietet Nischenprodukte für Abnehmer in mehreren Branchen an, vor allem für Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikfirmen. Sein Alleinstellungsmerkmal liegt in einer dreifachen Abgrenzung: Erstens hat es sich auf die Arbeit mit Naturstoffen spezialisiert, also auf chemische Substanzen, die durch ihre Herkunft aus Biomaterialien gekennzeichnet sind: Naturstoffe waren ehemals Bestandteile bzw. Stoffwechselprodukte von Lebewesen; im Unterschied zu synthetischen Verbindungen, die der Pharmaforschung ebenfalls als Ausgangsmaterialien dienen. Zweitens gewinnt das Unternehmen aus Pflanzen und Mikroorganismen reine Inhaltsstoffe, nicht etwa Extrakte, die aus Sicht der Chemie Gemische diverser Verbindungen darstellen. Drittens isoliert es Reinsubstanzen, *ohne* vorab Extrakte auf ihre Aktivitäten zu testen; im Gegensatz zur seit dem 19. Jahrhundert etablierten Vorgehensweise der Naturstoffforschung: Ansonsten war und ist es meist üblich, zunächst zu untersuchen, welche Extrakte überhaupt erwünschte Wirkungen zeigten. Demgegenüber vertraut das Unternehmen darauf, in Serie Zufallsfunde erschließen zu können. Anfangs wird somit *weniger* Wissen generiert als in der althergebrachten Naturstoffforschung, dafür aber mit einem vergleichsweise hohen Durchsatz, der undenkbar wäre, wenn zunächst Extrakte getestet würden. Zudem beziehen sich alle erhobenen Daten auf die Ebene, welche für die Pharmaindustrie maßgeblich ist: Auf den molekularen Aufbau von Reinsubstanzen. Ein molekularer Reduktionismus bildet mithin die zentrale handlungsleitende Grundannahme des Geschäftsmodells und schlägt sich in operationaler Hinsicht in rekurrenten Trennungsverfahren nieder. Das Ziel ist, Biomaterialien rasch in reine Inhaltsstoffe aufzutrennen, deren Molekülstrukturen zu klären und alle unerwünschten Bestandteile abzusondern. Um ein Motto aufzugreifen, mit dem das Unternehmen Werbung macht: Das Heu zu verbrennen, um die Nadel zu finden. Naturstoffe werden sozusagen blind isoliert: Abgesehen von einigen wenigen ausgeschlossenen Substanzklassen genügt es, dass sie bislang nicht in der Sammlung vorhanden sind. Für eigene Forschungsprojekte – neben dem Substanzverkauf und Auftragsarbeiten eines der Geschäftsfelder – testet das Unternehmen nach und nach alle vorhandenen Naturstoffe; doch für die Isolierung spielt ihre Bioaktivität keine Rolle: Nicht um-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

sonst wird erst *nach* der Trennung getestet. Welche Extrakte aufgetrennt werden, hängt ausschließlich damit zusammen, ob sie der Vorabanalyse zufolge genügend nicht-redundante Verbindungen enthalten.

Insofern es Inhaltsstoffe von Biomaterialien unabhängig von ihren Aktivitäten isoliert, findet sich das Unternehmen in einer hoch spezialisierten Nische innerhalb der ohnehin randständigen Naturstoffchemie. Um Risiken zu streuen und die Abhängigkeit von Kunden aus der Pharmabranche zu reduzieren, bemüht es sich daher – soweit die Fokussierung auf eine bestimmte Bandbreite an Methoden und Verfahren dies zulässt – um eine Diversifizierung über mehrere Produktkategorien und Geschäftsfelder hinweg. Letztlich ist das Ziel, alle möglichen Dienstleistungen und Waren anzubieten, für die Naturstoffe zu gebrauchen sind – für mehrere Industriezweige und vom Substanzverkauf über Forschungsprojekte bis zur Herstellung von Derivaten. Aktuell gewinnen so Projekte mit Lebensmittelfirmen an Bedeutung, obgleich der Kundenstamm nach wie vor von Pharmaunternehmen dominiert wird. Die Diversifizierung des Angebotsspektrums folgt nicht nur einer strategischen Entscheidung; sie spiegelt zugleich wider, dass Naturstoffe und darauf basierende Erkenntnisse eine Vielzahl möglicher Pfade eröffnen können, die sich hinsichtlich der damit einhergehenden Risiken und Chancen klar unterscheiden. Dass die angebotenen Produkte direkt oder indirekt auf Lebewesen zurückgehen, determiniert weder ihre spätere Verwendung noch ihren kommerziellen Wert. Mitunter wird gar ein und derselbe Naturstoff als pharmazeutischer Wirkstoff wie auch als mögliche Zutat von Nahrungsergänzungsmitteln oder Geschmacksmodifikator erforscht, also in Industriezweigen, die mindestens so viel trennt wie sie verbindet.

Die Rede von *biovalue* – von besonderen Werten, die im biologischen Ursprung von Ressourcen begründet liegen – erscheint angesichts dessen zu ungenau und lässt sich kaum auf mein Fallbeispiel beziehen. In anderen Beiträgen zur Theoriebildung, die unter Stichworten wie *biocapital* auf veränderte kapitalistische Verwertungslogiken abstellen, wird die Neuheit der bio-basierten Ökonomie tendenziell ebenso überschätzt oder über Gebühr verallgemeinert. Denn häufig werden in der sozialwissenschaftlichen Literatur aus neuartigen, nicht immer kommerziell tragfähigen biotechnologischen Geschäftsmodellen Schlüsse gezogen, die beinahe unhinterfragt auf sämtliche Ansätze übertragen werden, welche sich mit dem Präfix „Bio-“ adressieren lassen. Mein Fallbeispiel zeigt demgegenüber, in welchem Maße Kontinuitäten zu Mustern, welche die chemische und pharmazeutische Industrie seit Jahrzehnten prägen, zum Teil weiterhin die Bedingungen umreißen, unter denen Wissen und Waren, die auf Biomaterialien

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

zurückgehen, zu verwerten sind. Salopp gesagt: An der Bioökonomie ist weder alles neu noch alles „bio-“. Es lohnt sich, genauer hinzusehen.

Gleichwohl impliziert dies nicht, dass die biologische Herkunft der Produkte des Unternehmens irrelevant wäre. Die Produktivität von Lebensvorgängen fungiert jedoch allenfalls indirekt als Grundlage ökonomischer Wertschöpfung: Bestandteile von Lebewesen bieten die Chance auf *Entdeckungen*, die auf anderem Wege nicht zugänglich sind. Die chemische Diversität, welche über Naturstoffe zu erschließen ist, muss man finden; ohne natürliche Vorbilder lässt sich eine vergleichbare Vielfalt an Molekülstrukturen schlichtweg nicht generieren. Dass Naturstoffe einst in lebenden Organismen enthalten waren, ist hierfür nicht direkt von Belang, ganz im Gegenteil: Im Zuge ihrer Isolierung werden Substanzen möglichst rasch und weitgehend standardisiert, damit sie in der weiteren Forschung – im Idealfall – wie Chemikalien synthetischer Herkunft zu nutzen sind. Die Variabilität, Vergänglichkeit und Komplexität des Lebens bzw. der Zusammensetzung von Lebewesen gilt es zu überwinden. Diversität ist nur auf molekularer Ebene ein gefragtes Gut; in jeglicher anderen Hinsicht sind Varianten und Schwankungen für das Hochdurchsatz-*Screening*, welches in der Industrie vorherrscht, hinderlich. Das Unternehmen stellt die Bestandteile von Biomaterialien daher in standardisierten Formaten bereit, die mit automatisierten Testsystemen kompatibel ist. Eine ganze Sammlung reiner Naturstoffe mit geklärter Molekülstruktur ist insofern ein neuartiges Angebot, so antiquiert die Isolierung pflanzlicher oder mikrobieller Inhaltsstoffe auf den ersten Blick auch wirken mag. Der Leiter der Forschungsabteilung brachte diese Zielsetzung wie folgt auf den Punkt: „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“ (siehe Abschnitt 3.2).

Die angebotenen Reinsubstanzen helfen, typische Schwierigkeiten der Arbeit mit notorisch fluktuierenden Extrakten zu umgehen; dafür sind ihre Aktivitäten im Gegensatz zu bereits getesteten Extrakten gänzlich unbekannt und sind sie teurer als synthetische Verbindungen. Dass sie dennoch nachgefragt werden, ist erklärungsbedürftig. Der Hauptgrund hängt mit der zentralen Herausforderung der Wirkstoffentdeckung zusammen; in Akteursbegriffen gesprochen: Den in einer Substanzbibliothek verfügbaren chemischen Raum mit dem biologischen Raum, auf den sich das Forschungsinteresse richtet, zusammenzuführen. Der beinahe unvorstellbar großen Zahl an möglichen Verbindungen mit für Wirkstoffe plausiblen physikochemischen Eigenschaften und geeigneter Größe – Schätzungen gehen von etwa 10^{60} Optionen aus – stehen einige Hundert bekannte Targets, d. h. krankheitsrelevante körperliche Zielstrukturen gegenüber. Durch quantitatives Wachstum von Bibliotheken ist der chemische Raum

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

somit nicht annähernd auszureizen. Ein Mangel an Verbindungen ist ohnehin nicht das Problem; die Sammlungen größerer Firmen umfassen durchweg mehr als eine Million Substanzen. Die Frage ist vielmehr, ob diese einen biologisch relevanten chemischen Raum abdecken und sich untereinander nicht allzu ähnlich sind. Unerwünschte Verbindungen auszusondern bzw. gar nicht erst zu erwerben oder herzustellen, ist daher für Pharmakonzerne ebenso wichtig, wie neue Substanzen zu kaufen; schließlich kosten mehr Verbindungen wertvolle Zeit in Test-Kampagnen, erfordern Lager- sowie Rechenkapazitäten und bedeuten zusätzlichen Aufwand, wenn es gilt, unter den vielen Treffern im *Screening* auszusieben. In dieser Hinsicht weisen Naturstoffe einen klaren Vorzug auf: Sie bilden eine besondere, vergleichsweise kleine Teilmenge aller chemischen Verbindungen. Aufgrund ihrer Biosynthese im Inneren von Lebewesen sind sie *per definitionem* in der Lage, zumindest mit *irgendwelchen* Biomolekülen zu interagieren, im Gegensatz zu synthetischen Substanzen, deren Bindungsfähigkeit von vornherein niemals feststeht. Ihre strukturelle Komplexität und Diversität werden ebenso auf ihre Herkunft aus Organismen zurückgeführt. Diese Eigenschaften sind aber nur dann von Nutzen, wenn Naturstoffe ebenso leicht verfügbar sind wie andere Substanzen. In Anbetracht des Überangebots an chemischen Verbindungen und des Drucks, permanent auszusieben, sind Ressourcen, die mit erhöhten Risiken oder übermäßigem Aufwand einhergehen, in der Frühphase der Forschung nämlich denkbar unattraktiv – sei es, weil sie nicht mit Testsystemen kompatibel sind, sei es, weil sie nicht ohne Weiteres nachgeliefert werden können.

Das Unternehmen muss diesen Anforderungen gerecht werden und für seine Kunden möglichst alle Mühen übernehmen, die mit der Beschaffung von Biomaterialien und der Isolierung und Bereitstellung von Naturstoffen verbunden sind. Die angebotenen Produkte werden dabei aus ihren Herkunftskontexten gelöst und in andere Zusammenhänge eingebunden. Werden Substanzen aus pflanzlichen oder mikrobiellen Extrakten herausgetrennt und in *ready-to-screen*-Formate überführt, ist dies wortwörtlich der Fall; ebenso maßgeblich ist es, dass sie von sozioökonomischen und rechtlich-administrativen Risiken und Unannehmlichkeiten befreit sind, die mit ihrer Herkunft aus spezifischen Biomaterialien zusammenhängen. Für Kunden besteht keine Notwendigkeit mehr, sich mit Zollformalitäten oder Sammelgenehmigungen herumzuschlagen. Darüber hinaus sind aus ihrer Sicht die Beziehungen zu Lieferanten und Ursprungsländern weitgehend gekappt; deren etwaige Ansprüche auf einen Vorteilsausgleich im Sinne der CBD können einer reibungslosen Verwertung von Naturstoffen, Derivaten oder Wirkstoffen kaum noch in die Quere kommen. Die Ver-

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

antwortung für die Erfüllung der Richtlinien der CBD wird so verwässert und an nachgelagerte Akteure delegiert, ohne dass die weitere Nutzung verkaufter Produkte nachvollziehbar wäre – trotz der guten Absichten des Unternehmens, das sich in eigenen Projekten ernsthaft um ein *Benefit-sharing* mit Partnern bemüht. Naturstoffe werden als Waren konstituiert, denen weniger Verbindlichkeiten anhaften als Pflanzen oder Bodenproben, die vor Ort gesammelt werden, und zwar in mehrfacher Hinsicht, u. a. chemisch, rechtlich und logistisch.

Es überrascht nicht, dass das Unternehmen ebenfalls versucht, Risiken zu umgehen, welche auf die Herkunft von Biomaterialien zurückgehen können. Im Normalfall vermeidet es z. B. seltene Pflanzen und bevorzugt vergleichsweise günstige, leicht lieferbare Materialien. Bedenkt man eine weitere Prämisse, ist es folgerichtig, bei der Beschaffung nicht allzu selektiv vorzugehen: Das Unternehmen geht davon aus, dass es noch überall neue Naturstoffe zu entdecken gibt, sogar in einheimischen, keineswegs exotischen Spezies – nicht zuletzt deshalb, weil die chemischen Profile von Biomaterialien oft fluktuieren, je nach Charge, Population, Sammlungszeitpunkt und Trennungsverfahren. Zum einen ist dies schlicht ein Erfahrungswert: Chemische Diversität gibt es auch unterhalb der Speziesebene; nicht umsonst ist knapp die Hälfte aller isolierten Substanzen neu, d. h. bislang nicht in der Literatur beschrieben oder in der Sammlung vorhanden. Zum anderen spiegelt diese Prämisse eine grundlegende methodologische und verfahrensbezogene Weichenstellung wider: Das Unternehmen denkt Naturstoffe stets im Plural. Die Sammlung zu erweitern und zu diversifizieren, sieht es als Ziel an sich wie auch als Weg, um interessante Wirkstoffe zu finden. Für spezifische Substanzen oder Biomaterialien einen übermäßigen Aufwand zu betreiben, wäre daher widersinnig. Für die gezielte Suche nach Neuem – im Grunde ein paradoxes Unterfangen – vertraut das Unternehmen stattdessen auf Zufallsmomente: Die ausgewählten Pflanzen sind nichts als ein Mittel zum Zweck, um die Wahrscheinlichkeit neuer Funde zu erhöhen und den Zufall zu lenken. Den Garanten für die Entdeckung von Neuheit bildet weniger die biologische Taxonomie als die teils zufallsbasierte Streuung der jeweils isolierten Verbindungen. Solange genügend neue Naturstoffe anfallen, ist es zweitrangig, um welche es sich genau handelt – eine Schwerpunktsetzung, die an Ökonomien und Praktiken von Sammlungen erinnert, nicht so sehr an experimentalwissenschaftliche Ansätze.

Die Trennung von Biomaterialien folgt einer ähnlichen Stoßrichtung: Sie ist als fließbandartiger Prozess organisiert – seriell, arbeitsteilig und standardisiert. Produziert werden neue Entdeckungen; eine kleine Menge

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

jeder einzelnen Verbindung wird mit einem fixen Set an Daten angereichert und zum Verkauf angeboten. Kompromisse zwischen Genauigkeit und Geschwindigkeit sowie eine gewisse Fehlerquote sind dabei unvermeidbar. Um das Stichwort eines Gesprächspartners aufzugreifen: Mit Wissenschaft lässt sich nur Geld verdienen, wenn Forschung anders organisiert wird als an Universitäten. Bezüglich jeder einzelnen Entdeckung wird viel weniger Detailwissen generiert als in der akademischen Forschung; dafür ist der Durchsatz ungleich höher und sind alle Substanzen in standardisierter Qualität lieferbar.

Die etwaige Neuheit von Naturstoffen ist dabei weniger maßgeblich als ihre Verfügbarkeit für Tests. Insofern das Unternehmen über seinen Katalog seltene chemische Verbindungen feilbietet, für die sich eine Patentierung angesichts ihrer unbekannten Aktivitäten nicht lohnen würde, ist es darauf angewiesen, deren Quellen geheim zu halten; nur so vermag es seine Stellung als Anbieter exklusiver Materialien aufrechtzuerhalten. Im Fall von Forschungsprojekten bietet es hingegen in erster Linie Information zu präklinisch entwickelten Wirkstoffen an, d. h. ein anders beschaffenes Produkt. Zur Absicherung dienen in solchen Verhandlungen Geheimhaltungsvereinbarungen oder Patente, die bei einem Verkauf oder einer Auslizenzierung an Kunden weitergegeben werden.

Was für mein Fallbeispiel spezifisch ist, zeigt sich, dies möchte ich abschließend betonen, weder beim Blick auf einzelne Produkte bzw. Forschungsgegenstände noch an besonderen chemischen Verfahren oder kommerziellen Strategien. Spezifisch und zugleich teils auf andere bio-basierte Geschäftsmodelle übertragbar ist vielmehr, auf welche Art und Weise ökonomische Wertschöpfung und Wissensproduktion einander inhärent sind. Vor allem drei Aspekte verdienen diesbezüglich Beachtung: Erstens handelt es sich bei den angebotenen Leistungen um Vermittlungsarbeit in einem umfassenden Sinne. Ebenso unabdingbar wie Wissensarbeit, die – auf der Ebene des Unternehmens, nicht für jede einzelne Person – u. a. chemische Kompetenzen, botanisches Hintergrundwissen und pharmakologische Kenntnisse erfordert, ist ein ganzes Spektrum weiterer Fertigkeiten und Tätigkeiten. Vermittelt wird ein eng gebündeltes Potpourri an marktorientierten Leistungen im Umgang mit Naturstoffen, von prosaischen, mühsamen Aufgaben, die Kunden abgenommen werden – zuverlässige Lieferanten zu suchen, mit diesen Kontakt aufzunehmen, Zugangsbedingungen auszuhandeln und Biomaterialien zu beschaffen – hin zu hoch spezialisierter Forschung. Die Schritte, welche außerhalb des Labors stattfinden, bilden keine Voraussetzung der eigentlichen Arbeit, sondern miteinander verknüpfte Dimensionen *derselben* Vermittlungsleistung. Die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Vermittlung zwischen Biologie und Chemie gelingt nur, wenn u. a. auch die zwischen Lieferanten und Pharmakonzernen, zwischen Sammlungslogistik und Datenbankmanagement und zwischen Substanzen und Eigentumsrechten bzw. exklusiven Zugriffsmöglichkeiten gelingt.

Zweitens ist die chemische Diversität, die über in Biomaterialien entdeckte Verbindungen erschlossen wird, auf anderem Wege, d. h. ohne natürliche Vorbilder nicht zugänglich. Maßgeblich ist aber gerade die Vermittlungsleistung des Unternehmens; andernfalls bestünde ungeachtet der einzigartigen Diversität und biologischen Relevanz von Naturstoffen wenig Interesse seitens der Pharmaindustrie. Variabilität außerhalb standardisierter Formate und auf anderen Ebenen als auf derjenigen molekularer Strukturen gilt in der industriellen Forschung, die derzeit auf automatisierte Hochdurchsatz-Tests ausgerichtet ist, als hinderlich. Spezifisch ist mithin, auf welche Art und Weise die Naturstoffsammlung an die Bedürfnisse der Industrie angepasst ist.

Drittens vermittelt das Unternehmen Potenziale: Es bietet Produkte an, die in Zukunft zu Erlösen beitragen können, handelt also mit der Aussicht auf *künftige* Wertschöpfung und daraus resultierenden Erwartungen. Daraus folgt zweierlei: Zum einen ist es entscheidend, Substanzen und Biomaterialien so zu konservieren, dass sie langfristig verwertbar bleiben. Zum anderen ist zum Verkaufszeitpunkt nicht abzusehen, wie die Chancen stehen, das Potenzial eines Naturstoffs, Derivats oder Wirkstoffs eines Tages zu verwirklichen. Besser gesagt: Es ist völlig klar, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit im Einzelfall gering ist. Wertschöpfung geschieht in der Pharmaindustrie – vermutlich mehr als in jeder anderen Branche – vor dem Hintergrund regelmäßigen und unvorhersehbaren Scheiterns: In der Entwicklung zu scheitern, ist der Normalzustand. Zurückgeführt wird dies auf die Komplexität des Lebens – ‚der Biologie', wie es im Jargon der Akteure heißt – und die diesbezüglichen abgrundtiefen Wissenslücken. Die Nachfrage nach Naturstoffen ohne bekannte Aktivitäten, d. h. teils zufallsbasierten Entdeckungen mit unklaren Anwendungsmöglichkeiten, ist nur vor diesem Hintergrund verständlich. Sie werden den riesigen Substanzbibliotheken von Kunden beigemischt, um zu deren Diversifizierung beizutragen und, so zumindest die Hoffnung, direkt oder indirekt die Chancen auf einzelne Glückstreffer zu erhöhen. In der Frühphase der Forschung, in welcher die Produkte des Unternehmens genutzt werden, sind Scheitern und Erfolg freilich kaum zu unterscheiden. Die Diversifizierung von Bibliotheken ist als solche eine gefragte Leistung; der Beitrag einzelner Substanzen lässt sich aber, wenn überhaupt, erst im Nachhinein beurteilen. Doch scheitert die Entwicklung von Arzneimitteln eben *nicht immer*: Die

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Erfolgsfälle mögen unabsehbar sein; an den mitunter exorbitant hohen Einkünften von Pharmafirmen mit einzelnen ihrer Produkte partizipiert indes ein weit gefächertes Netzwerk von Anbietern, zu denen auch das Unternehmen gehört. Um mit Naturstoffforschung Geld zu verdienen, ist dieses indirekt auf die finanziellen Überschüsse der Pharmaindustrie oder anderer Großkonzerne angewiesen. Die Spannung zwischen regelmäßigem Scheitern und seltenen Erfolgen bei nachgelagerten Akteuren umreißt die Bedingungen, unter denen es Potenziale künftiger Wertschöpfung vermittelt. Nimmt man den Begriff des Potenzials ernst, ist das Risiko des Scheiterns stets zu bedenken. Die Grenzen bio-basierter Wertschöpfung sind so bedeutsam wie die erweiterten und neuartigen Möglichkeitsspielräume, die in der Literatur meist im Vordergrund stehen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildungen[161]

Abbildung 1: „Projekt Angerer“: Die Bezeichnung für ‚meine Pflanzen‘; 10.11.2011

161 Bei allen Abbildungen handelt es sich um Fotografien, die ich im Rahmen der Feldforschung selbst angefertigt habe.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - [redacted]

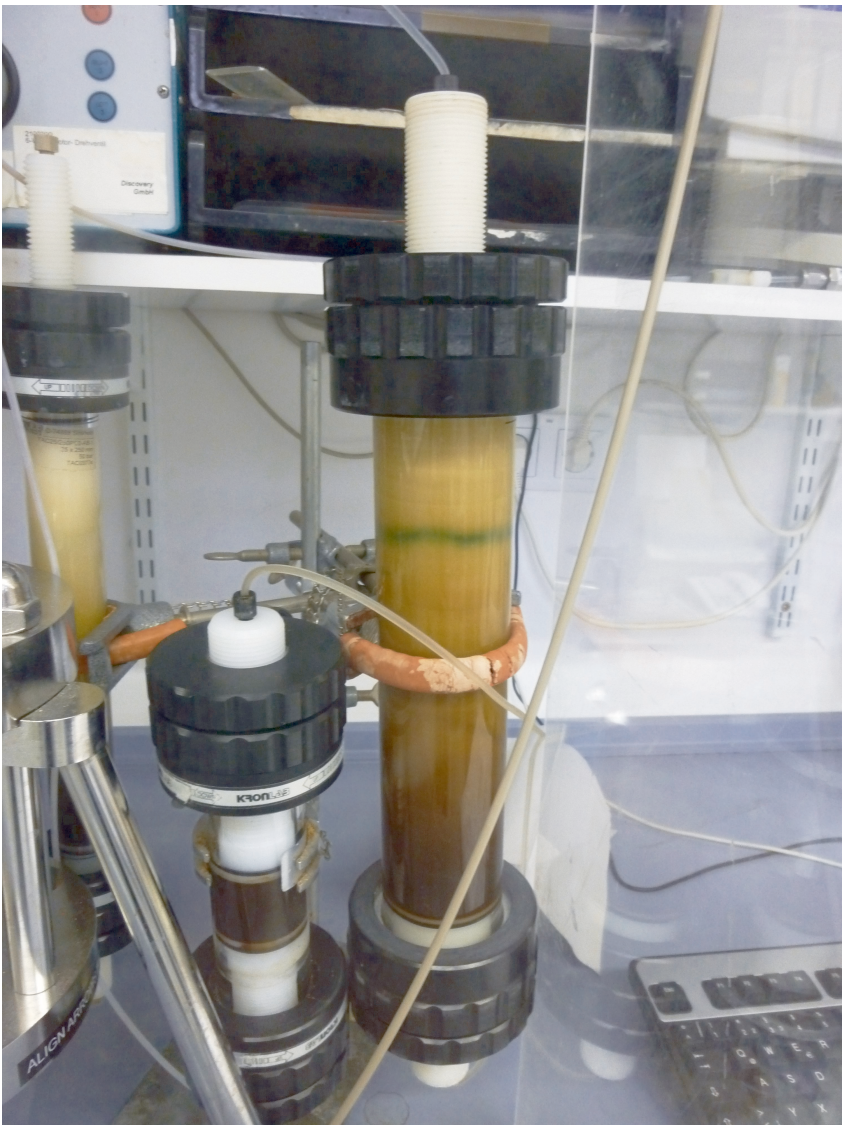


Abbildung 2: Säule für chromatografische Trennungen (Vortrennung); 24.11.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 3: Fraktionen mehrerer Biomaterialien (je acht pro Biomaterial); 24.11.2011

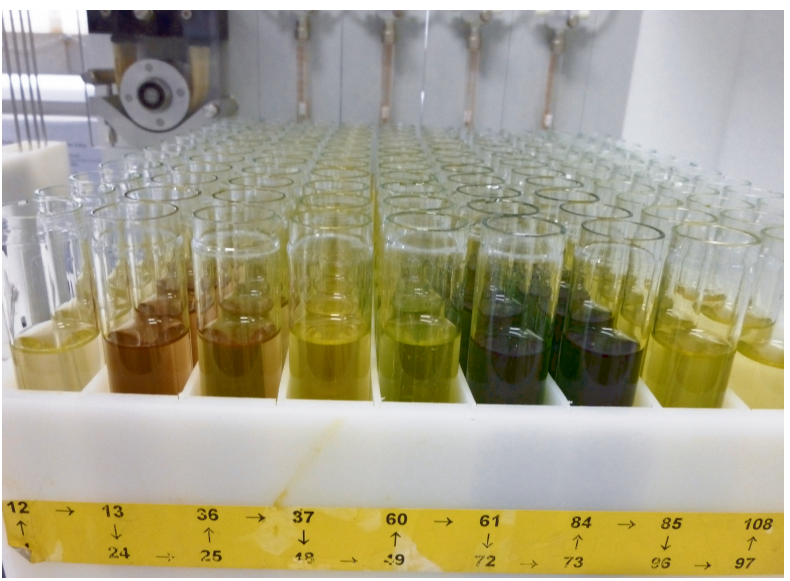
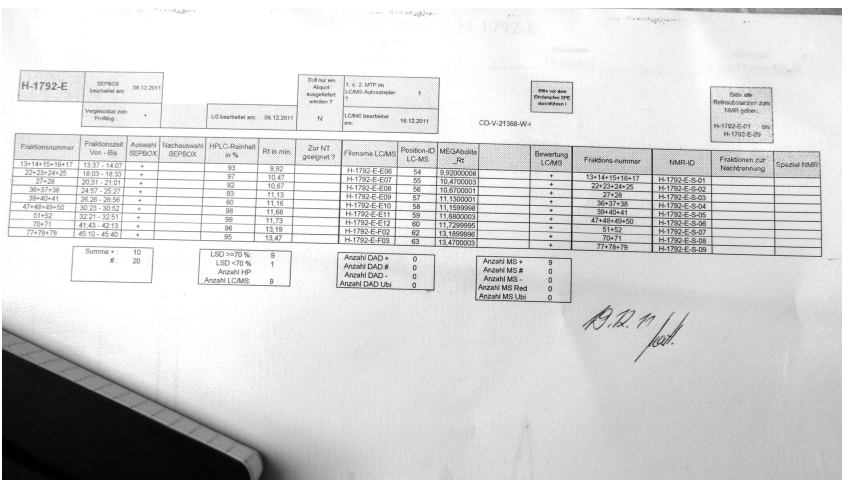


Abbildung 4: Feintrennungen (bis zu 100 je Fraktion); 7.12.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY



H-1792-E

SEPBOX bearbeitet am: 08.12.2011

Vergleichbar zum Profilig.: +

LG bearbeitet am: 08.12.2011

Soll nur ein Aliquot weitergeleitet werden ? N

1. u. 2. MTP im LCMS-Autosampler ? f

LCMS bearbeitet am: 19.12.2011

Bitte vor dem Einfrieren OPE abnehmen !

CD-V-21388-W-4

Bitte alle Reinsubstanzen zum NMR geben.

H-1792-E-01 bis H-1792-E-09

Fraktionsnummer	Fraktionszeit Von - Bis	Auswahl SEPBOX	Nachauswahl SEPBOX	HPLC-Reinheit in %	Rt in min.	Zur NT geeignet ?	Filename LC/MS	Position-ID LC-MS	MEGAbdife _Rt		Bewertung LC/MS	Fraktions-nummer	NMR-ID	Fraktionen zur Nachtrennung	Spezial-NMR
13+14+15+16+17	13:37 - 14:07	+		93	9,92		H-1792-E-E06	54	9,92000008		+	13+14+15+16+17	H-1792-E-S-01		
22+23+24+25	18:03 - 18:33	+		97	10,47		H-1792-E-E07	55	10,4700003		+	22+23+24+25	H-1792-E-S-02		
27+28	20:31 - 21:01	+		92	10,67		H-1792-E-E08	56	10,6700001		+	27+28	H-1792-E-S-03		
36+37+38	24:57 - 25:27	+		93	11,13		H-1792-E-E09	57	11,1300001		+	36+37+38	H-1792-E-S-04		
39+40+41	26:26 - 26:56	+		80	11,16		H-1792-E-E10	58	11,1599998		+	39+40+41	H-1792-E-S-05		
47+48+49+50	30:23 - 30:52	+		98	11,68		H-1792-E-E11	59	11,6800003		+	47+48+49+50	H-1792-E-S-06		
51+52	32:21 - 32:51	+		99	11,73		H-1792-E-E12	60	11,7299995		+	51+52	H-1792-E-S-07		
70+71	41:43 - 42:13	+		96	13,19		H-1792-E-F02	62	13,1899996		+	70+71	H-1792-E-S-08		
77+78+79	45:10 - 45:40	+		95	13,47		H-1792-E-F03	63	13,4700003		+	77+78+79	H-1792-E-S-09		

Summe + : 10
: 20

LSD >=70 %: 9
LSD <70 %: 1
Anzahl HP
Anzahl LC/MS: 9

Anzahl DAD + 0
Anzahl DAD # 0
Anzahl DAD - 0
Anzahl DAD Ubi 0

Anzahl MS + 9
Anzahl MS # 0
Anzahl MS - 0
Anzahl MS Red 0
Anzahl MS Ubi 0

19.12.11

Abbildung 5: Tabelle, in der die Resultate der Feintrennungen einer Fraktion verzeichnet sind; 19.12.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

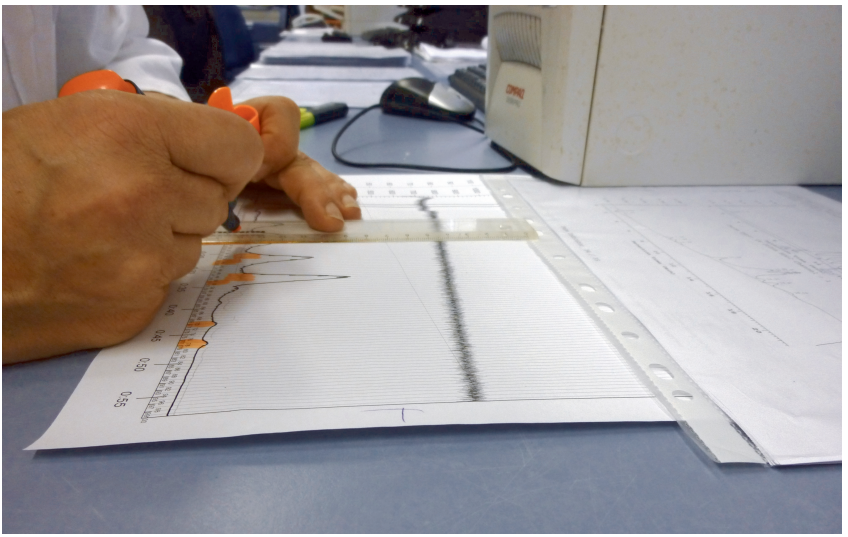


Abbildung 6: Auswahl und Markierung von *Peaks* in einem Chromatogramm; 7.12.2011

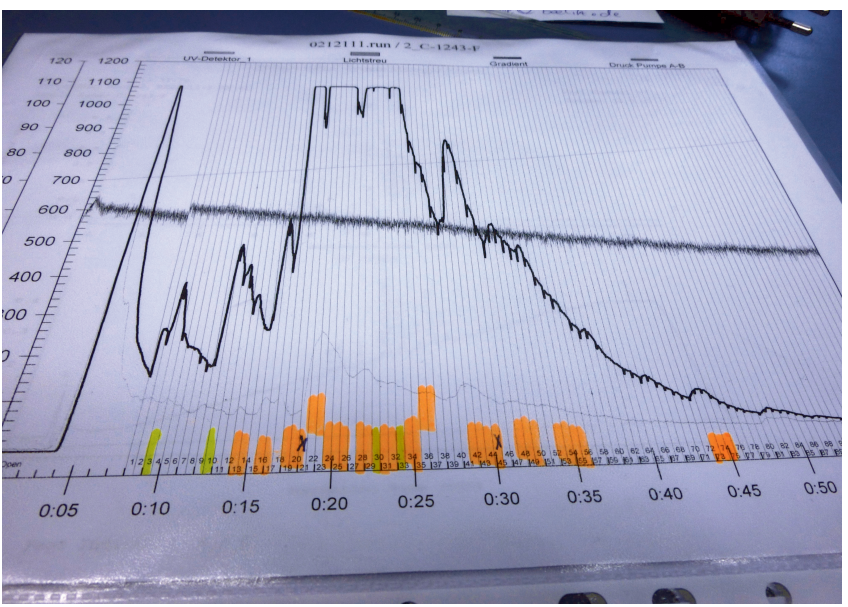


Abbildung 7: Markierte *Peaks* in einem Chromatogramm; 7.12.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 8: *Solidago canadensis* an einem Bahndamm; 9.9.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 9: Feintrennungen in beschrifteten Kartons, in Laborräumen zwischengelagert; 7.12.2011

Abbildung 10: Das Pflanzenlager von außen; 10.11.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 11: Das Pflanzenlager von innen; 6.10.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 12: Etikettierte Röhrchen für das anfängliche *Profiling*; 5.10.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 13: Isolierte Reinsubstanzen in einem Karton, der im Kühlschrank gelagert wird; 16.1.2012

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Abbildung 14: Bearbeitung von Pflanzenmaterial für die Extraktion; 5.10.2011

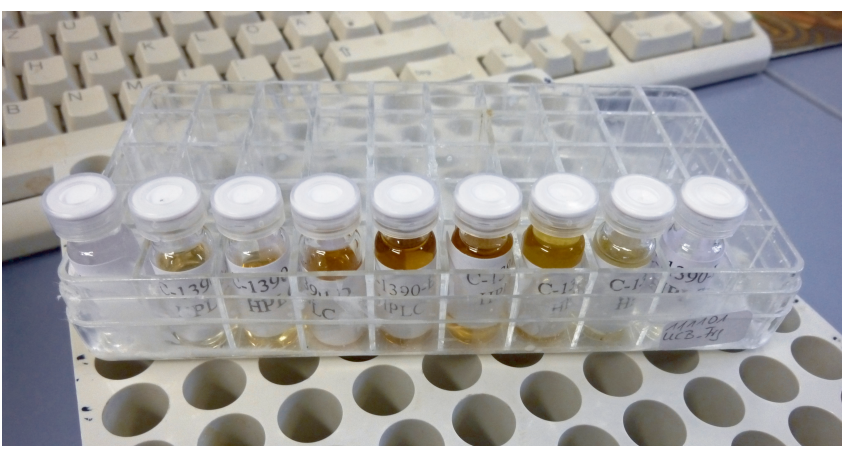


Abbildung 15: Proben für die Analyse in der HPLC; 23.11.2011

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Anhang

Verzeichnis der GesprächspartnerInnen

Ich verfüge nicht zu allen GesprächspartnerInnen über Information zu Titeln und akademischem Hintergrund. Diesbezügliche Angaben finden sich nur, sofern mir etwas bekannt ist. Verzeichnet sind nur in der Arbeit genannte bzw. zitierte GesprächspartnerInnen.

Naturstoffunternehmen:

X1: Chemiker (Dr.), Leiter Forschung und Entwicklung
X2: Biochemiker, zuständig für die Wirkstoffentdeckung und -entwicklung
X3: Chemiker (Dr.), Leiter einer Arbeitsgruppe in der Syntheseabteilung
X4: Biologe, zuständig für die Mikrobiologie
X6: zuständig für die Extraktion
X7: zuständig für die Konfektionierung
X8: Chemiker (Dr.), Geschäftsführer
X9: Pflanzenbeschaffung
X11: Chemiker, zuständig für Trennung und Isolierung
X12: Chemiker, zuständig für die Strukturaufklärung
X15: zuständig für die Analytik
X17: Assistentin, zuständig für die Trennung (HPLC)
X18: Assistentin, zuständig für die Feintrennung
X20: zuständig für den Pflanzeneingang und die Extraktion

Weitere:

X5: Chemiker (Dr.)., Leiter einer Abteilung für die Biotechnologie in einem regionalen Netzwerk zur Wirtschaftsförderung; ehemaliger Mitarbeiter des Unternehmens
X10: Medizinalchemiker (Dr.) in Leitungsfunktion, großer deutscher Pharmakonzern
X13: Professor für pharmazeutische Biologie, Universität in Deutschland
X14: Professor für organische Synthese und chemische Biologie, Universität in der Schweiz

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

X19: Dozent (Dr.) für Gemüsebau, Universität in Deutschland
X21: Leiter Biodiversitätsinformatik, botanischer Garten in Deutschland
X22: Dozentin (PD Dr.), pharmazeutische Biologie, Universität in Deutschland
X23: Biologin (Dr.), Geschäftsführerin eines Verbunds zur Forschungsförderung an einer deutschen Universität; ehemalige Mitarbeiterin einer öffentlichen Patentverwertungsagentur

Verwendete Primärquellen

Alle Quellen sind nummeriert nach der laufenden Nummerierung der Dateien in ATLAS.ti. Verzeichnet sind nur Dokumente, die ich in der Arbeit anführe, nicht sämtliche transkribierten Interviews bzw. Feldnotizen. In vielen handschriftlichen Gesprächs- bzw. Feldnotizen sind einzelne Aussagen der GesprächspartnerInnen wörtlich festgehalten.

P1: Interview mit X19, 8.11.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P3 & P5: Interview mit X3, 10.2.2012, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P7: Interview mit X5, 3.8.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P19: Interview mit X12 und X11, 16.1.2012, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P21: Interview mit X22, 20.9.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P23: Interview mit X4 & X20, 22.2.2012, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P25: Interview mit X15, 11.10.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P27: Interview mit X13, 25.10.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P29: Interview mit X23, 24.5.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P33: Interview mit X10, 19.5.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P37 & P39: Interview mit X1 & X9, 2.2.2012, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

P41: Interview mit X1, 25.8.2011, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P43: Interview mit X1, 11.1.2013, Transkript der digitalen Audioaufzeichnung
P51: E-Mail von X3, 24.9.2012
P 60: E-Mail des Unternehmens an alle registrierten Nutzer des Substanzkatalogs, 28.3.2012
P62: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 1.9.2011, eingescannt
P63: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 11.11.2011, eingescannt
P64: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 27.5.2011, eingescannt
P66–68: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X11, 23.11.2011, eingescannt
P93: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X3, 10.2.2012, eingescannt
P97: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch im Unternehmen, 5.10.2011, eingescannt
P101–102, P104-P105, P107–109, P111, P113, P116, P118–123: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X6, 5.10.2011, eingescannt
P146: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X6, 9.11.2011, eingescannt
P164: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X6, 10.11.2011, eingescannt
P166, P171, P174, P176: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X11, 1.12.2011, eingescannt
P181 & P182: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X11, 22.2.2012, eingescannt
P194: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X1 & X8, 15.8.2011, eingescannt
P196–200: Handschriftliche Feldnotizen Sammeltour mit X1, 9.9.2011, eingescannt
P203: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 22.1.2013, eingescannt
P206: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X1, 25.8.2011, eingescannt
P215: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X4 & X7, 23.3.2012, eingescannt

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

P218: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X7, 16.1.2012, eingescannt
P220: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch, von X1 herumgeführt und MitarbeiterInnen vorgestellt; Aussagen einiger KollegInnen notiert (u. a. X7, X1, X11), 23.9.2011, eingescannt
P223–228: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X2, 21.3.2012, eingescannt
P 241–242, P245–246, P248: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch bei X12 und X1, 10.1.2012, eingescannt
P255: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch im Unternehmen bei X4, 22.2.2012, eingescannt
P304: Handschriftliche Feldnotizen zu Besuch in einem botanischen Garten bei X21, 25.10.2011, eingescannt
P537: E-Mail von X1, 8.4.2013
P538: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 15.4.2013, eingescannt
P543: E-Mail von X1, 22.9.2013
P552: E-Mail von X1, 12.1.2014
P553 & P554: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 13.1.2014, eingescannt
P557: E-Mail von X1, 24.4.2014
P562: E-Mail von X14, 2.12.2014
P563: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 16.1.2015, eingescannt
P564: E-Mail von X1, 30.5.2015
P565: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 11.6.2015, eingescannt
P566: E-Mail von X1, 25.10.2015
P568: E-Mail von X1, 14.3.2016
P569: E-Mail von X1, 16.3.2016
P571: E-Mail von X1, 22.6.2016
P577: Handschriftliche Notizen zu Gespräch mit X1, 29.10.2018, eingescannt
P578: Handschriftliche Notizen zu Telefongespräch mit X1, 21.11.2018, eingescannt

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Anonymisierte veröffentlichte Quellen

P343: Artikel von X8 in englischsprachiger wissenschaftlicher Fachzeitschrift, 2007
P544: Artikel von X5 und anderen AutorInnen in englischsprachiger wissenschaftlicher Fachzeitschrift, August 2001
P551: Artikel von X8 in englischsprachiger wissenschaftlicher Fachzeitschrift, Juni 2003
P561: Interview mit X8 und dem Vorstandsvorsitzenden eines Kooperationspartners in einem deutschsprachigen Branchenmagazin, Juli 2014
P572: Deutschsprachige Pressemitteilung des Unternehmens und zweier Kooperationspartner, 29.8.2016
P573: Deutschsprachige Pressemitteilung eines Kooperationspartners, 16.11.2016
P574: Deutschsprachige Pressemitteilung eines Kooperationspartners, 12.7.2017
P575: Bericht über die Kooperation des Unternehmens mit zwei Partnern in einem deutschsprachigen Branchenmagazin, 29.8.2016

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Bibliografie

Abraham, John (2010): „Pharmaceuticalization of Society in Context: Theoretical, Empirical and Health Dimensions“. In: *Sociology*. 44 (4), S. 603–622, doi: 10.1177/0038038510369368.

Acción Ecológica (1999): „La shaman: Más peligrosa de lo que parece...“. In: *Alerta Verde. Boletín de Acción Ecológica*. 60, S. 1–16.

Achim, Miruna (2011): „From rustics to savants: indigenous materia medica in eighteenth-century Mexico“. In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 42 (3), S. 275–284, doi: 10.1016/j.shpsc.2011.03.002.

Adam, Matthias (2011): „Multi-Level Complexities in Technological Development: Competing Strategies for Drug Discovery“. In: Carrier, Martin; Nordmann, Alfred (Hrsg.) *Science in the Context of Application*. Dordrecht, Heidelberg, London & New York: Springer Science & Business Media S. 67–83.

Adam, Matthias (2008): „Zwischen wissenschaftlichem Verständnis und therapeutischer Wirksamkeit. Pharmaforschung aus wissenschaftsphilosophischer Sicht“. In: Koslowski, Peter; Prinz, Aloys (Hrsg.) *Bittere Arznei. Wirtschaftsethik und Ökonomik der pharmazeutischen Industrie*. München: Wilhelm Fink S. 45–56.

Agrawal, Arun (1995): „Dismantling the Divide Between Indigenous and Scientific Knowledge“. In: *Development and Change*. 26 (3), S. 413–439, doi: 10.1111/j.1467 – 7660.1995.tb00560.x.

Alpsancar, Suzana (2017): „Von der Cultura zur Option: Wie Samenbanken als Sicherungstechniken Realwerte in Optionswerte verwandeln“. In: Friedrich, Alexander; Gehring, Petra; Hubig, Christoph; u. a. (Hrsg.) *Jahrbuch Technikphilosophie. Technisches Nichtwissen.* Baden-Baden: Nomos S. 425–444, doi: 10.5771/9783845277677–425.

Anderson, Warwick (2014): „Making Global Health History: The Postcolonial Worldliness of Biomedicine“. In: *Social History of Medicine*. 27 (2), S. 372–384, doi: 10.1093/shm/hkt126.

Angerer, Klaus (2009): „Die Natur der Bioprospektion: Die Welt als biochemisches Labor“. In: *Zeitschrift für Kulturwissenschaften*. 2/2009, S. 91–102.

Angerer, Klaus (2013a): „Doing things with frogs. Von der Erforschung von Froschgiften zu einer chemischen Ökologie“. In: Chimaira, Arbeitskreis für Human-Animal Studies (Hrsg.) *Tiere Bilder Ökonomien. Aktuelle Forschunsfragen der Human-Animal Studies*. Bielefeld: transcript S. 113–136.

Angerer, Klaus (2011): „Frog tales – on poison dart frogs, epibatidine, and the sharing of biodiversity“. In: *Innovation: The European Journal of Social Science Research*. 24 (3), S. 353–369, doi: 10.1080/13511610.2011.592061.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Angerer, Klaus (2013b): „„There is a Frog in South America/Whose Venom is a Cure“: Poison Alkaloids and Drug Discovery“. In: Schwerin, Alexander von; Stoff, Heiko; Wahrig, Bettina (Hrsg.) *Biologics. A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*. London: Pickering & Chatto S. 173–191.

Angerer, Klaus (2016): „Vermitteln. Wertschöpfungsprozesse in der zeitgenössischen Naturstoffforschung“. In: Güttler, Nils; Heumann, Ina (Hrsg.) *Sammlungsökonomien*. Berlin: Kulturverlag Kadmos S. 201–234.

Armijos, Chabaco; Cota, Iuliana; González, Silvia (2014): „Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: a preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador“. In: *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 10 (26), S. 1–12, doi: 10.1186/1746–4269–10–26.

Arrow, Kenneth J. (1996): „The Economics of Information: An Exposition“. In: *Empirica*. 23 (2), S. 119–128, doi: 10.1086/258464.

Asdal, Kristin; Moser, Ingunn (2012): „Experiments in Context and Contexting“. In: *Science, Technology & Human Values*. 37 (4), S. 291–306, doi: 10.1177/0162243912449749.

Ash, Mitchell (2002): „Wissenschaft und Politik als Ressourcen für einander“. In: Bruch, Rüdiger vom; Kaderas, Brigitte (Hrsg.) *Wissenschaften und Wissenschaftspolitik: Bestandsaufnahmen zu Formationen, Brüchen und Kontinuitäten im Deutschland des 20. Jahrhunderts*. Stuttgart: Franz Steiner Verlag S. 32–51.

Atanasov, Atanas G.; Waltenberger, Birgit; Pferschy-Wenzig, Eva Maria; u. a. (2015): „Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review“. In: *Biotechnology Advances*. 33 (8), S. 1582–1614, doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.

Baell, Jonathan B. (2016): „Feeling Nature's PAINS: Natural Products, Natural Product Drugs, and Pan Assay Interference Compounds (PAINS)“. In: *Journal of Natural Products*. 79 (3), S. 616–628, doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00947.

Baell, Jonathan; Walters, Michael A (2014): „Chemical con artists foil drug discovery“. In: *Nature*. 513 (7519), S. 481–483, doi: 10.1038/513481a.

Baker, Dwight; Mocek, Ursula; Garr, Cheryl (2000): „Natural products vs. combinatorials: A case study“. In: Wrigley, Stephen K.; Hayes, Martin A.; Thomas, Robert; u. a. (Hrsg.) *Biodiversity: New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry S. 66–72.

Balz, Viola; Bürgi, Michael; Eschenbruch, Nicholas; u. a. (2008): „Magic Bullets, chemische Knebel, beherrschte Risiken? Zum Arbeitsfeld des DFG-Forschungsnetzwerks „Arzneistoffe im 20. Jahrhundert"“. In: *Medizinhistorisches Journal*. 43 (2), S. 183–201, doi: 10.2307/25805452.

Barker, Andy; Kettle, Jason G.; Nowak, Thorsten; u. a. (2013): „Expanding medicinal chemistry space“. In: *Drug Discovery Today*. 18 (5–6), S. 298–304, doi: 10.1016/j.drudis.2012.10.008.

Barry, Andrew (2005): „Pharmaceutical Matters: The Invention of Informed Materials“. In: *Theory, Culture & Society*. 22 (1), S. 51–69, doi: 10.1177/0263276405048433.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Barry, Christine Ann (2006): „The role of evidence in alternative medicine: Contrasting biomedical and anthropological approaches". In: *Social Science & Medicine*. 62 (11), S. 2646–2657, doi: 10.1016/j.socscimed.2005.11.025.

Bartfai, Tamas; Lees, Graham V. (2006): *Drug Discovery: From Bedside to Wall Street*. Burlington, San Diego & London: Elsevier Academic Press.

Bartusiak, Marcia (1981): „Designing drugs with Computers". *Discover*. S. 47–50.

Beck, Stefan (2012): „Anmerkungen zu materiell-diskursiven Umwelten der Wissensarbeit". In: Koch, Gertraud; Warneken, Bernd Jürgen (Hrsg.) *Wissensarbeit und Arbeitswissen: Zur Ethnografie des kognitiven Kapitalismus*. Frankfurt am Main & New York: Campus Verlag S. 27–39.

van den Belt, Henk (2009): „Philosophy of Biotechnology". In: Meijers, Anthonie (Hrsg.) *Philosophy of Technology and Engineering Sciences*. Amsterdam: Elsevier (Handbook of the Philosophy of Science), S. 1301–1340.

Bensaude-Vincent, Bernadette (2008): „Chemistry beyond the „Positivism vs Realism" Debate". In: Ruthenberg, Klaus; van Brakel, Jaap (Hrsg.) *Stuff. The Nature of Chemical Substances*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 45–53.

Bensaude-Vincent, Bernadette (2007): „Reconfiguring Nature through Syntheses: From Plastics to Biomimetics". In: Bensaude-Vincent, Bernadette; Newman, William R. (Hrsg.) *The Artifical and the Natural. An Evolving Polarity*. Cambridge (Massachusetts) & London: The MIT Press S. 293–312.

Bensaude-Vincent, Bernadette (2009): „The Chemists' Style of Thinking". In: *Berichte zur Wissenschaftsgeschichte*. 32 (4), S. 365–378, doi: 10.1002/bewi.200901385.

Bensaude-Vincent, Bernadette (2011): „The Concept of Materials in Historical Perspective". In: *NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin*. 19, S. 107–123, doi: 10.1007/s00048–010–0043–0.

Bensaude-Vincent, Bernadette; Newman, William R. (2007): „Introduction: The Artificial and the Natural: State of the Problem". In: Bensaude-Vincent, Bernadette; Newman, William R. (Hrsg.) *The Artifical and the Natural. An Evolving Polarity*. Cambridge (Massachusetts) & London: The MIT Press S. 1–19.

Bergt, Svenja (2014): „Aromastoffe in Lebensmitteln. Natürlich – und doch künstlich". *taz.de*. 13.1.2014. Abgerufen am 26.03.2018 von https://taz.de/Aromastoffe-in-Lebensmitteln/!5050983/.

Berne Declaration; Natural Justice (2013): *Access or Utilisation – What Triggers User Obligations? A Comment on the Draft Proposal of the European Commission on the Implementation of the Nagoya Protocol on Access and Benefit Sharing*. Abgerufen am 02.09.2013 von http://naturaljustice.org/wp-content/uploads/pdf/Submission-EU-ABS-Regulation.pdf.

Best, Jacqueline (2012): „Bureaucratic ambiguity". In: *Economy and Society*. 41 (1), S. 84–106, doi: 10.1080/03085147.2011.637333.

Bhandari, M; Bhandari, Anil; Bhandari, A (2011): „Sepbox technique in natural products.". In: *Journal of young pharmacists*. Elsevier 3 (3), S. 226–231, doi: 10.4103/0975–1483.83771.

Birch, Kean (2012): „Knowledge, place, and power: geographies of value in the bioeconomy". In: *New Genetics and Society*. 31 (2), S. 183–201, doi: 10.1080/14636778.2012.662051.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Birch, Kean; Tyfield, David (2013): „Theorizing the Bioeconomy: Biovalue, Biocapital, Bioeconomics or... What?“. In: *Science, Technology & Human Values*. 38 (3), S. 299–327, doi: 10.1177/0162243912442398.

Bisson, Jonathan; McAlpine, James B.; Friesen, J. Brent; u. a. (2016): „Can Invalid Bioactives Undermine Natural Product-Based Drug Discovery?“. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 59 (5), S. 1671–1690, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01009.

Blaschke, Estelle (2016): „Bewirtschaften. Verwertungsprozesse digitaler Bildsammlungen“. In: Güttler, Nils; Heumann, Ina (Hrsg.) *Sammlungsökonomien*. Berlin: Kulturverlag Kadmos S. 109–130.

Bleichmar, Daniela (2005): „Books, Bodies, and Fields: Sixteenth-Century Transatlantic Encounters with New World Materia Medica“. In: Schiebinger, Londa; Swan, Claudia (Hrsg.) *Colonial botany: science, commerce, and politics in the early modern world*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press S. 83–99.

Bock von Wülfingen, Bettina; Brandt, Christina; Lettow, Susanne; u. a. (2015): „Temporalities of reproduction: practices and concepts from the eighteenth to the early twenty-first century“. In: *History and Philosophy of the Life Sciences*. 37 (1), S. 1–16, doi: 10.1007/s40656–015–0059–9.

Bonaccorsi, Andrea; Calvert, Jane; Joly, Pierre-Benoit (2011): „From protecting texts to protecting objects in biotechnology and software: a tale of changes of ontological assumptions in intellectual property protection“. In: *Economy and Society*. 40 (4), S. 611–639, doi: 10.1080/03085147.2011.607363.

Booth, Bruce (2014): „Transformational Late Stage Drugs Delivered Through Deal-Making“. *Forbes.com*. Abgerufen am 02.04.2014 von http://www.forbes.com/sites/brucebooth/2014/03/21/transformational-late-stage-drugs-delivered-through-deal-making/.

Borck, Cornelius (2016): *Medizinphilosophie zur Einführung*. Hamburg: Junius.

Borges, Jorge Luis (1995): „La Biblioteca de Babel“. In: *Ficciones*. Alianza. Madrid S. 89–100.

Bothwell, Laura E.; Greene, Jeremy A.; Podolsky, Scott H.; u. a. (2016): „Assessing the Gold Standard – Lessons from the History of RCTs“. In: *New England Journal of Medicine*. 374 (22), S. 2175–2181, doi: 10.1056/NEJMms1604593.

Bowker, Geoffrey C. (2000): „Biodiversity Datadiversity“. In: *Social Studies of Science*. 30 (5), S. 643–683, doi: 10.1177/030631200030005001.

Bowker, Geoffrey C. (1994): „Information mythology: the world of/as information“. In: Bud-Frierman, Lisa (Hrsg.) *Information acumen: the understanding and use of knowledge in modern business*. London & New York: Routledge S. 231–247.

Bowker, Geoffrey C.; Star, Susan Leigh (2000): „Invisible Mediators of Action: Classification and the Ubiquity of Standards“. In: *Mind, Culture, and Activity*. 7 (1–2), S. 147–163, doi: 10.1080/10749039.2000.9677652.

van Brakel, Jaap (2008): „Pure Chemical Substances“. In: Ruthenberg, Klaus; van Brakel, Jaap (Hrsg.) *Stuff. The Nature of Chemical Substances*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 145–161.

van Brakel, Jaap (2000): „The Nature of Chemical Substances“. In: Rosenfeld, Stuart; Bhushan, Nalini (Hrsg.) *Of Minds and Molecules. New Philosophical Perspectives on Chemistry*. Oxford: Oxford University Press S. 162–184.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Brewer, Stephen (2000): „The relationship between natural products and synthetic chemistry in the discovery process". In: Wrigley, Stephen K.; Hayes, Martin A.; Thomas, Robert; u. a. (Hrsg.) *Biodiversity: New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry S. 59–65.

Brives, Charlotte; Marcis, Frédéric Le; Sanabria, Emilia (2016): „What's in a Context? Tenses and Tensions in Evidence-Based Medicine". In: *Medical Anthropology*. Routledge 35 (5), S. 369–376, doi: 10.1080/01459740.2016.1160089.

Brown, Michael F. (1998): „Can Culture Be Copyrighted?". In: *Current Anthropology*. 39 (2), S. 193–222, doi: 10.1086/204721.

Brown, Nik (2003): „Hope against hype–accountability in biopasts, presents and futures". In: *Science Studies*. 16 (2), S. 3–21.

Brown, Nik; Michael, Mike (2003): „A Sociology of Expectations: Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects". In: *Technology Analysis & Strategic Management*. 15 (1), S. 3–18, doi: 10.1080/0953732032000046024.

Bruchhausen, Walter (2010): „‚Biomedizin' in sozial- und kulturwissenschaftlichen Beiträgen". In: *NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin*. 18 (4), S. 497–522, doi: 10.1007/s00048–010–0039–9.

Bruhn, Matthias (2016): „Entsorgen. Über den Umgang mit Fotografie". In: Güttler, Nils; Heumann, Ina (Hrsg.) *Sammlungsökonomien*. Berlin: Kulturverlag Kadmos S. 235–251.

Buck, M.; Hamilton, C. (2011): „The Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization to the Convention on Biological Diversity". In: *Review of European Community & International Environmental Law*. 20 (1), S. 47–61.

Çalışkan, Koray; Callon, Michel (2010): „Economization, part 2: a research programme for the study of markets". In: *Economy and Society*. 39 (1), S. 1–32, doi: 10.1080/03085140903424519.

Callon, Michel (1999): „Actor-network theory – the market test". In: Law, John; Hassard, John (Hrsg.) *Actor Network Theory and After*. Oxford: Blackwell S. 181–195.

Callon, Michel (2006): „Die Soziologie eines Akteur-Netzwerkes: Der Fall des Elektrofahrzeugs". In: Belliger, Andréa; Krieger, David J. (Hrsg.) *ANThology: Ein einführendes Handbuch zur Akteur-Netzwerk-Theorie*. Bielefeld: transcript S. 175–193.

Cambrosio, Alberto; Keating, Peter; Schlich, Thomas; u. a. (2009): „Biomedical Conventions and Regulatory Objectivity: A Few Introductory Remarks". In: *Social Studies of Science*. 39 (5), S. 651–664, doi: 10.1177/0306312709334640.

Carolan, Michael S. (2010): „The Mutability of Biotechnology Patents: From Unwieldy Products of Nature to Independent „Object/s"". In: *Theory, Culture & Society*. 27 (1), S. 110–129, doi: 10.1177/0263276409350360.

Cassier, Maurice (2005): „Appropriation and commercialization of the Pasteur anthrax vaccine". In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 36 (4), S. 722–742, doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.004.

Castree, Noel (2003): „Bioprospecting: from theory to practice (and back again)". In: *Transactions of the Institute of British Geographers*. 28 (1), S. 35–55.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Chadarevian, Soraya de; Kamminga, Harmke (1998): „Introduction“. In: Chadarevian, Soraya de; Kamminga, Harmke (Hrsg.) *Molecularizing Biology and Medicine. New Practices and Alliances, 1910s-1970s*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers S. 1–16.

Chang, Hasok (2011): „Compositionism as a Dominant Way of Knowing in Modern Chemistry“. In: *History of Science*. 49 (3), S. 247–268.

Charmaz, Kathy (2006): *Constructing Grounded Theory. A Practical Guide through Qualitative Analysis*. London, Thousand Oaks & New Delhi: SAGE Publications Ltd.

Clapp, Roger Alex; Crook, Carolyn (2002): „Drowning in the magic well: Shaman Pharmaceuticals and the elusive value of traditional knowledge“. In: *The Journal of Environment & Development*. 11 (1), S. 79–102.

Cloatre, Emilie; Pickersgill, Martyn (2014): „International law, public health, and the meanings of pharmaceuticalization“. In: *New Genetics and Society*. 33 (4), S. 434–449, doi: 10.1080/14636778.2014.951994.

Cohen, Pieter A. (2016): „The Supplement Paradox. Negligible Benefits, Robust Consumption“. In: *JAMA*. 316 (14), S. 1453–1454, doi: 10.1001/jama.2016.14403.

Coley, Phyllis D.; Kursar, Thomas A.; Heller, Maria V.; u. a. (2003): „Using ecological criteria to design plant collection strategies for drug discovery“. In: *Frontiers in Ecology and the Environment*. 1 (8), S. 421–428.

Conniff, Richard (2012): „A Bitter Pill“. In: *Conservation Magazine*. 13 (1) Abgerufen am 24.03.2018 von http://www.conservationmagazine.org/2012/03/a-bitter-pill/.

Cook, H. J.; Walker, T. D. (2013): „Circulation of Medicine in the Early Modern Atlantic World“. In: *Social History of Medicine*. 26 (3), S. 337–351, doi: 10.1093/shm/hkt013.

Cooper, Melinda (2012): „The Pharmacology of Distributed Experiment – User-generated Drug Innovation“. In: *Body & Society*. 18 (3–4), S. 18–43, doi: 10.1177/1357034X12446380.

Cordell, Geoffrey A.; Colvard, Michael D. (2005): „Some thoughts on the future of ethnopharmacology“. In: *Journal of Ethnopharmacology*. 100 (1–2), S. 5–14, doi: 10.1016/j.jep.2005.05.027.

Cordier, Christopher; Morton, Daniel; Murrison, Sarah; u. a. (2008): „Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries“. In: *Natural Product Reports*. 25 (4), S. 719–737, doi: 10.1039/b706296f.

Cragg, Gordon M.; Boyd, Michael R.; Hallock, Yali F.; u. a. (2000): „Nature products drug discovery at the National Cancer Institute. Past achievements and new directions for the new millennium“. In: Wrigley, Stephen K.; Hayes, Martin A.; Thomas, Robert; u. a. (Hrsg.) *Biodiversity: New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry S. 22–44.

Cragg, Gordon M.; Grothaus, Paul G.; Newman, David J. (2009): „Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents“. In: *Chemical Reviews*. 109 (7), S. 3012–3043, doi: 10.1021/cr900019j.

Cragg, Gordon M.; Katz, Flora; Newman, David J.; u. a. (2012): „The impact of the United Nations Convention on Biological Diversity on natural products research“. In: *Natural Product Reports*. 29 (12), S. 1407–1423, doi: 10.1039/C2NP20091K.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Cressey, Daniel (2014): „Biopiracy ban stirs red-tape fears. Critics worry Nagoya Protocol will hamper disease monitoring“. In: *Nature*. 514 (7520), S. 14–15, doi: 10.1038/514014a.

Dalton, Rex (2004): „Natural resources: Bioprospects less than golden“. In: *Nature*. 429 (6992), S. 598–600.

Dias, Daniel A.; Urban, Sylvia; Roessner, Ute (2012): „A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery“. In: *Metabolites*. 2 (2), S. 303–336, doi: 10.3390/metabo2020303.

DiMasi, Joseph A; Hansen, Ronald W; Grabowski, Henry G (2003): „The price of innovation: new estimates of drug development costs“. In: *Journal of Health Economics*. 22 (2), S. 151–185, doi: 10.1016/S0167–6296(02)00126–1.

Dommann, Monika (2012): „Warenräume und Raumökonomien: Kulturtechniken des Lagerns“. In: *Tumult. Schriften zur Verkehrswissenschaft*. 38, S. 50–62.

Dorsey, Michael K. (2005): „Commercialization of Biodiversity: Processes, Actors, and Contestation in Ecuador, 1536–2001“. University of Michigan.

Dorsey, Michael K. (2006): „Future Markets in Biology: Life After Bioprospecting“. In: *NACLA Report on the Americas*. 39 (5), S. 31–34.

Dowideit, Martin; Kapalschinski, Christoph (2013): „Streit mit Stiftung Warentest. Viele Ritter-Sport-Sorten enthalten Piperonal“. *Handelsblatt*. 26.11.2013. Abgerufen am 20.03.2018 von https://www.handelsblatt.com/unternehmen/handel-konsumgueter/streit-mit-stiftung-warentest-viele-ritter-sport-sorten-enthalten-piperonal/9128490.html.

Drahos, Peter (1996): *A philosophy of intellectual property*. Aldershot: Dartmouth.

Drahos, Peter (2014): *Intellectual Property, Indigenous People and their Knowledge*. Cambridge: Cambridge University Press.

Drahos, Peter (2011): „Patents, practical ethics and scientists“. In: *Prometheus*. 29 (3), S. 345–352, doi: 10.1080/08109028.2011.631274.

Drews, Jürgen (2006): „What's in a number?“. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 5 (12), S. 975, doi: 10.1038/nrd2205.

Dumit, Joseph (2012): *Drugs for Life: How Pharmaceutical Companies Define Our Health*. Durham & London: Duke University Press.

Dutfield, Graham (2018): „If we have never been modern, they have never been traditional. „Traditional knowledge“, biodiversity, and the flawed ABS paradigm“. In: McManis, Charles R.; Ong, Burton (Hrsg.) *Routledge Handbook of Biodiversity and the Law*. London & New York: Routledge S. 276–290.

Dutfield, Graham (2009): *Intellectual Property Rights and the Life Science Industries: Past, Present and Future*. 2. Aufl. Singapore: World Scientific.

Dutfield, Graham (2014): „Traditional Knowledge, Intellectual Property and Pharmaceutical Innnovation: What's Left to Discuss?“. In: David, Matthew; Halbert, Debora (Hrsg.) *The SAGE Handbook of Intellectual Property*. Los Angeles: SAGE Publications Ltd S. 649–664.

Dutfield, Graham (2010): „Who invents life: intelligent designers, blind watchmakers, or genetic engineers?“. In: *Journal of Intellectual Property Law & Practice*. 5 (7), S. 531–540, doi: 10.1093/jiplp/jpq034.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Edwards, Paul N.; Mayernik, Matthew S.; Batcheller, Archer L.; u. a. (2011): „Science friction: Data, metadata, and collaboration". In: *Social Studies of Science*. 41, S. 667–690, doi: 10.1177/0306312711413314.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2011): „Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1286, 4245), maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1135, 1704a, 3093a), redu". In: *EFSA Journal*. 9 (7), S. 2264, doi: 10.2903/j.efsa.2011.2264.

Ellis, Rebecca (2008): „Rethinking the value of biological specimens: laboratories, museums and the Barcoding of Life Initiative". In: *museum and society*. 6 (2), S. 172–191.

Ertl, Peter; Roggo, Silvio; Schuffenhauer, Ansgar (2008): „Natural Product-likeness Score and Its Application for Prioritization of Compound Libraries". In: *Journal of Chemical Information and Modeling*. 48 (1), S. 68–74, doi: 10.1021/ci700286x.

Espahangizi, Kijan Malte (2011): „„Immutable Mobiles" im Glas. Grenzbetrachtungen zur Zirkulationsgeschichte nicht-inskribierter Objekte". In: *Nach Feierabend. Zürcher Jahrbuch für Wissensgeschichte*. 7, S. 105–125, doi: 10.4472/9783037342688.0006.

Espahangizi, Kijan Malte (2014): „Stofftrajektorien. Die kriegswirtschaftliche Mobilmachung des Rohstoffs Bor, 1914–1919 (oder: was das Reagenzglas mit Sultan Tschair verbindet)". In: Espahangizi, Kijan Malte; Orland, Barbara (Hrsg.) *Stoffe in Bewegung. Beiträge zu einer Wissensgeschichte der materiellen Welt*. Zürich & Berlin: diaphanes S. 173–207.

Fabricant, Daniel S.; Farnsworth, Norman R. (2001): „The value of plants used in traditional medicine for drug discovery". In: *Environmental Health Perspectives*. National Institute of Environmental Health Science 109 (Suppl 1), S. 69–75.

FDA (2017): *22 Case Studies Where Phase 2 and Phase 3 Trials had Divergent Results*. Abgerufen am 15.03.2018 von http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Reports ManualsForms/Reports/UCM535780.pdf.

Fernández Pinto, Manuela (2015): „Tensions in agnotology: Normativity in the studies of commercially driven ignorance". In: *Social Studies of Science*. 45 (2), S. 294–315, doi: 10.1177/0306312714565491.

Fernández Ugalde, José Carlos (2007): „Tracking and Monitoring of International Flows of Genetic Resources: Why, How and, Is It Worth the Effort?". In: Ruiz Muller, Manuel; Lapeña, Isabel (Hrsg.) *A Moving Target: Genetic Resources and Options for Tracking and Monitoring their International Flows*. Gland: IUCN S. 5–18.

Firn, Richard D. (2003): „Bioprospecting – why is it so unrewarding?". In: *Biodiversity and Conservation*. 12 (2), S. 207–216.

Fischer, Dagmar; Breitenbach, Jörg (2013): „Quo vadis? – Versuch eines Ausblicks". In: Fischer, Dagmar; Breitenbach, Jörg (Hrsg.) *Die Pharmaindustrie. Einblick – Durchblick – Perspektiven*. 4. Aufl. Berlin & Heidelberg: Springer S. 305–342.

Fischer, Michael M.J. (2012): „Lively Biotech and Translational Research". In: Sunder Rajan, Kaushik (Hrsg.) *Lively capital. biotechnologies, ethics, and governance in global markets*. Durham & London: Duke Univ. Press S. 385–436.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Fisher, Jill A.; Cottingham, Marci D.; Kalbaugh, Corey A. (2015): „Peering into the pharmaceutical "pipeline": Investigational drugs, clinical trials, and industry priorities". In: *Social Science & Medicine*. 131, S. 322–330, doi: 10.1016/j.socscimed.2014.08.023.

Fleck, Ludwig (2006): *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache: Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.

Flitner, Michael (1995): *Sammler, Räuber und Gelehrte: die politischen Interessen an pflanzengenetischen Ressourcen 1895 – 1995*. Frankfurt/Main: Campus.

Fochler, Maximilian (2016): „Beyond and between academia and business: How Austrian biotechnology researchers describe high-tech startup companies as spaces of knowledge production". In: *Social Studies Of Science*. 46 (2), S. 259–281, doi: 10.1177/0306312716629831.

Fontaine, Benoît; Perrard, Adrien; Bouchet, Philippe (2012): „21 years of shelf life between discovery and description of new species". In: *Current biology*. 22 (22), S. R943–944, doi: 10.1016/j.cub.2012.10.029.

Foster, Laura A. (2016): „The Making and Unmaking of Patent Ownership: Technicalities, Materialities, and Subjectivities". In: *PoLAR: Political and Legal Anthropology Review*. 39 (1), S. 127–143, doi: 10.1111/plar.12135.

Fox, Jay W.; Serrano, Solange M.T. (2007): „Approaching the golden age of natural product pharmaceuticals from venom libraries: an overview of toxins and toxin-derivatives currently involved in therapeutic or diagnostic applications". In: *Current pharmaceutical design*. 13 (28), S. 2927–2934.

Franklin, Sarah (2006): „Mapping biocapital: new frontiers of bioprospecting". In: *Cultural Geographies*. 13 (2), S. 301–304, doi: 10.1191/1474474006eu361oa.

Friedrich, Alexander; Hubig, Christoph (2018): „Kryosphäre. Künstliche Kälte im Dispositiv der Biomacht". In: Brenneis, Andreas; Honer, Oliver; Keesser, Sina; u. a. (Hrsg.) *Technik – Macht – Raum: Das Topologische Manifest im Kontext interdisziplinärer Studien*. Wiesbaden: Springer VS S. 159–184.

Friedrich, Christoph (2010): „Die Identifizierung und Entwicklung chemischer Wirkstoffe". In: Koesling, Volker; Schülke, Florian (Hrsg.) *Pillen und Pipetten. Facetten einer Schlüsselindustrie*. Leipzig: Koehler & Amelang S. 102–117.

Gademann, Karl (2015): „Copy, Edit, and Paste: Natural Product Approaches to Biomaterials and Neuroengineering". In: *Accounts of Chemical Research*. 48 (3), S. 731–739, doi: 10.1021/ar500435b.

Gänger, Stefanie (2015): „World Trade in Medicinal Plants from Spanish America, 1717–1815". In: *Medical History*. 59 (01), S. 44–62, doi: 10.1017/mdh.2014.70.

Gaudillière, Jean-Paul (2014): „An Indian Path to Biocapital? The Traditional Knowledge Digital Library, Drug Patents, and the Reformulation Regime of Contemporary Ayurveda". In: *East Asian Science, Technology and Society*. 8 (4), S. 391–415, doi: 10.1215/18752160–2717469.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Gaudillière, Jean-Paul (2005a): „Better prepared than synthesized: Adolf Butenandt, Schering Ag and the transformation of sex steroids into drugs (1930–1946)“. In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 36 (4), S. 612–644, doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.006.

Gaudillière, Jean-Paul (2013): „Biologics in the Colonies: Emile Perrot, Kola Nuts and the Industrial Reordering of Pharmacy“. In: Schwerin, Alexander von; Stoff, Heiko; Wahrig, Bettina (Hrsg.) *Biologics. A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*. London: Pickering & Chatto S. 47–63.

Gaudillière, Jean-Paul (2005b): „Introduction: drug trajectories“. In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 36 (4), S. 603–611, doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.005.

Gaudillière, Jean-Paul (2013): „Professional and Industrial Drug Regulation in France and Germany: The Trajectories of Plant Extracts“. In: Hess, Volker; Gaudillière, Jean-Paul (Hrsg.) *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Houndmills, Basingstoke, Hampshire: Palgrave Macmillan S. 66–96.

Gaudillière, Jean-Paul (2004): „The Invisible Industrialist. The Technological Dynamics of 20th-Century Biological Research“. In: Grandin, Karl; Wormbs, Nina; Widmalm, Sven (Hrsg.) *The science-industry nexus: history, policy, implications. Nobel Symposium 1232*. Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA & The Nobel Foundation S. 169–188.

Gaudillière, Jean-Paul; Thoms, Ulrike (2013): „Pharmaceutical firms and the construction of drug markets: from branding to scientific marketing“. In: *History and Technology*. 29 (2), S. 105–115, doi: 10.1080/07341512.2013.828867.

Van der Geest, Sjaak (2011): „The Urgency of Pharmaceutical Anthropology: A Multilevel Perspective“. In: *Curare*. 34 (1–2), S. 9–15.

Van der Geest, Sjaak; Whyte, Susan Reynolds; Hardon, Anita (1996): „The anthropology of pharmaceuticals: a biographical approach“. In: *Annual review of anthropology*. 25, S. 153–178.

Gere, Cathy; Parry, Bronwyn (2006): „The Flesh Made Word: Banking the Body in the Age of Information“. In: *BioSocieties*. 1 (1), S. 41–54, doi: 10.1017/S1745855205050076.

Gerontas, Apostolos (2012): „Chromatographie in der chemischen Praxis vor und nach „big science““. In: Hentschel, Klaus (Hrsg.) *Zur Geschichte von Forschungstechnologien: Generizität—Interstitialität—Transfer*. Berlin & Stuttgart: Diepholz S. 308–326.

Graham, James G.; Farnsworth, Norman R. (2010): „The NAPRALERT Database as an Aid for Discovery of Novel Bioactive Compounds“. In: Mander, Lewis; Hung-Wen, Liu (Hrsg.) *Comprehensive Natural Products II. Development & Modification of Bioactivity*. Amsterdam: Elsevier S. 81–94.

Graur, Dan; Zheng, Yichen; Price, Nicholas; u. a. (2013): „On the Immortality of Television Sets: „Function“ in the Human Genome According to the Evolution-Free Gospel of ENCODE“. In: *Genome Biology and Evolution*. 5 (3), S. 578–590, doi: 10.1093/gbe/evt028.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Gray, Alexander I.; Igoli, John O.; Edrada-Ebel, RuAngelie (2012): „Natural Products Isolation in Modern Drug Discovery Programs". In: Sarker, Satyajit D.; Nahar, Lutfun (Hrsg.) *Natural Products Isolation*. 3. Aufl. Totowa, NJ: Humana Press S. 515–534.

Greene, Jeremy A. (2007): *Prescribing by numbers: drugs and the definition of disease*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

Greene, Jeremy A. (2013): „The materiality of the brand: Form, function, and the pharmaceutical trademark". In: *History and Technology*. 29 (2), S. 210–226, doi: 10.1080/07341512.2013.827016.

Greene, Shane (2004): „Indigenous People Incorporated? Culture as Politics, Culture as Property in Pharmaceutical Bioprospecting". In: *Current Anthropology*. 45 (2), S. 211–237, doi: 10.1086/ca.2004.45.issue-2.

Greenhough, Beth (2006): „Decontextualised? Dissociated? Detached? Mapping the networks of bioinformatics exchange". In: *Environment and Planning A*. 38 (3), S. 445 – 463, doi: 10.1068/a37434.

Grote, Mathias (2013): „Vintage Physiology: Otto Warburgs „Labor-Kochbücher" und Apparaturen". In: *NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin*. 21 (2), S. 171–185, doi: 10.1007/s00048–013–0089-x.

Gu, Ronghui; Wang, Yuehu; Long, Bo; u. a. (2014): „Prospecting for Bioactive Constituents from Traditional Medicinal Plants through Ethnobotanical Approaches". In: *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 37 (6), S. 903–915, doi: 10.1248/bpb.b14–00084.

Güiza, Leonardo; Bernal Camargo, Diana Rocío (2013): „Bioprospecting in Colombia". In: *Universitas Scientiarum*. 18 (2), S. 153–164, doi: 10.11144/univ.sci..v18i2.4762.

Gupta, Akhil; Ferguson, James (1992): „Beyond „culture": Space, identity, and the politics of difference". In: *Cultural anthropology*. 7 (1), S. 6–23.

Güttler, Nils; Heumann, Ina (2016a): „Sammeln. Ökonomien wissenschaftlicher Dinge". In: Güttler, Nils; Heumann, Ina (Hrsg.) *Sammlungsökonomien*. Berlin: Kulturverlag Kadmos S. 7–22.

Güttler, Nils; Heumann, Ina (Hrsg.) (2016b): *Sammlungsökonomien*. Berlin: Kulturverlag Kadmos.

Gyllenhaal, Charlotte (2009): „Botanicals and chronic diseases: Presentation summary". In: *Pharmaceutical Biology*. 47 (8), S. 788–794, doi: 10.1080/13880200902988611.

Haber, Wolfgang (2008): „Biological Diversity a Concept Going Astray?". In: *GAIA – Ecological Perspectives for Science and Society*. 17 (Supplement 1), S. 91–96.

Hahn, Hans Peter; Soentgen, Jens (2011): „Acknowledging Substances: Looking at the Hidden Side of the Material World". In: *Philosophy & Technology*. 24 (1), S. 19–33, doi: 10.1007/s13347–010–0001–8.

Hammond, Edward (2013): *Biopiracy watch: a compilation of some recent cases*. Penang: Third World Network.

Haraway, Donna (1997): *Modest_Witness@Second_Millennium.FemaleMan©_Meets_OncoMouse™: Feminism and Technoscience*. New York & London: Routledge.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Harvey, Alan L.; Edrada-Ebel, RuAngelie; Quinn, Ronald J. (2015): „The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era". In: *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group 14 (2), S. 111–129, doi: 10.1038/nrd4510.

Harvey, Alan L (2008): „Natural products in drug discovery". In: *Drug discovery today*. 13 (19–20), S. 894–901, doi: 10.1016/j.drudis.2008.07.004.

Harvey, Alan L (2000): „Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products.". In: *Drug discovery today*. 5 (7), S. 294–300.

Hay, Michael; Thomas, David W.; Craighead, John L.; u. a. (2014): „Clinical development success rates for investigational drugs". In: *Nature Biotechnology*. 32 (1), S. 40–51, doi: 10.1038/nbt.2786.

Hayden, Cori (2005): „Bioprospecting's representational dilemma". In: *Science as Culture*. 14 (2), S. 185–200, doi: 10.1080/09505430500110994.

Hayden, Cori (2003): *When Nature Goes Public: The Making and Unmaking of Bioprospecting in Mexico*. Princeton: Princeton University Press.

Heesen, Anke te; Spary, Emma C. (Hrsg.) (2001): *Sammeln als Wissen: das Sammeln und seine wissenschaftsgeschichtliche Bedeutung*. Göttingen: Wallstein.

Helgesson, Claes-Fredrik; Muniesa, Fabian (2013): „For What It's Worth: An Introduction to Valuation Studies". In: *Valuation Studies*. 1 (1), S. 1–10, doi: 10.3384/v.

Helmreich, Stefan (2008): „Species of Biocapital". In: *Science as Culture*. 17 (4), S. 463–478, doi: 10.1080/09505430802519256.

Henk, Malte (2017): „Unberechenbarkeit: Alles Zufall?". *Zeit Online*. 12.1.2017. Abgerufen am 30.01.2017 von http://www.zeit.de/2017/01/wahrscheinlichkeit-zufall-unberechenbar-fragen/komplettansicht.

Hess, Volker; Mendelsohn, J. Andrew (2013): „Paper Technology und Wissensgeschichte". In: *NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin*. 21 (1), S. 1–10, doi: 10.1007/s00048–013–0085–1.

Heumann, Ina (2013): „Zeiträume. Topologien naturwissenschaftlicher Sammlungen". In: *Trajekte*. 27, S. 19–23.

Hilgartner, Stephen (2012): „Selective flows of knowledge in technoscientific interaction: Information control in genome research". In: *British Journal for the History of Science*. 45 (2), S. 267–280, doi: 10.1017/S0007087412000106.

Hoffmann, Reinhard W. (2013): „Naturstoffsynthese im Wandel der Zeit". In: *Angewandte Chemie*. 125 (1), S. 133–140, doi: 10.1002/ange.201203319.

Hoffmann, Roald (2001): „Not a Library". In: *Angewandte Chemie International Edition*. 40 (18), S. 3337–3340.

Hokkanen, Markku (2012): „Imperial Networks, Colonial Bioprospecting and Burroughs Wellcome & Co.: The Case of Strophanthus Kombe from Malawi (1859–1915)". In: *Social History of Medicine*. 25 (3), S. 589–607, doi: 10.1093/shm/hkr167.

Hopkins, Michael M.; Martin, Paul A.; Nightingale, Paul; u. a. (2007): „The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change". In: *Research Policy*. 36 (4), S. 566–589, doi: 10.1016/j.respol.2007.02.013.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Hüntelmann, Axel C. (2009): „1910: Transformationen eines Arzneistoffes – vom 606 zum Salvarsan“. In: Eschenbruch, Nicholas; Balz, Viola; Klöppel, Ulrike; u. a. (Hrsg.) *Arzneimittel des 20. Jahrhunderts: historische Skizzen von Lebertran bis Contergan*. Bielefeld: transcript S. 17–51.

Hutter, Michael (2014): „Abgrenzen, Aufheben, Werten. Welche Faktoren dem Entstehen von Neuem förderlich sind“. In: *WZB-Mitteilungen*. 145, S. 6–8.

Imming, Peter; Sinning, Christian; Meyer, Achim (2007): „Drugs, their targets and the nature and number of drug targets“. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 5 (10), S. 821–834.

Jansen, Martin; Schön, J. Christian (2006): „“Design” in der chemischen Synthese – eine Fiktion?“. In: *Angewandte Chemie*. 118 (21), S. 3484–3490, doi: 10.1002/ange.200504510.

Janzen, William P (2014): „Screening technologies for small molecule discovery: the state of the art“. In: *Chemistry & Biology*. 21 (9), S. 1162–70, doi: 10.1016/j.chembiol.2014.07.015.

Jarvis, Lisa M. (2013): „New Drug Approvals Hit 16-Year High In 2012. Cancer and rare diseases treatments dominate the list of new drugs approved“. In: *Chemical & Engineering News*. 91 (5), S. 15–17.

Jarvis, Lisa M. (2015): „The Year In New Drugs“. In: *Chemical & Engineering News*. 93 (5), S. 11–16.

Jones, Kenneth (2003): „Review of sangre de drago (Croton lechleri) – a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research“. In: *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 9 (6), S. 877–896, doi: 10.1089/107555303771952235.

Jung, Eva-Maria (2011): „Implizites Wissen und Wissensvermittlung. Ein Blick auf Polanyis Wissenschaftsphilosophie“. In: Hoof, Florian; Jung, Eva-Maria; Salaschek, Ulrich (Hrsg.) *Jenseits des Labors. Transformationen von Wissen zwischen Entstehungs- und Anwendungskontext*. Bielefeld: transcript S. 199–214.

Kamau, Evanson Chege; Fedder, Bevis; Winter, Gerd (2010): „The Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and Benefit Sharing: What is New and What are the Implications for Provider and User Countries and the Scientific Community? “. In: *LEAD. Law, Environment & Development Journal*. 6 (3), S. 246–262.

Karafyllis, Nicole Christine (2001): *Biologisch, natürlich, nachhaltig: philosophische Aspekte des Naturzugangs im 21. Jahrhundert*. Tübingen & Basel: Francke.

Karasov, Corliss (2001): „Who reaps the benefits of biodiversity?“. In: *Environmental Health Perspectives*. 109 (12), S. A582–A587.

Kassung, Christian (2011): „Die Zukunft des Wissens und eine Geschichte der Patente“. In: Bäumler, Thomas; Bühler, Benjamin; Rieger, Stefan (Hrsg.) *Nicht Fisch – nicht Fleisch. Ordnungssysteme und ihre Störfälle*. Zürich: diaphanes S. 151–164.

Kassung, Christian; Macho, Thomas (2013): „Einleitung“. In: Kassung, Christian; Macho, Thomas (Hrsg.) *Kulturtechniken der Synchronisation*. München: Wilhelm Fink S. 9–21.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

ten Kate, Kerry; Laird, Sarah A. (2004): „Bioprospecting Agreements and Benefit Sharing with Local Communities“. In: Finger, J. Michael; Schuler, Philip (Hrsg.) *Poor People's Knowledge. Promoting Intellectual Property in Developing Countries*. Washington, DC: World Bank Publications S. 133–158.

Kay, Lily E. (2001): *Das Buch des Lebens. Wer schrieb den genetischen Code?* München & Wien: Carl Hanser Verlag.

Kemp, Christopher (2015): „Museums: The endangered dead.“. In: *Nature*. 518 (7539), S. 292–294, doi: 10.1038/518292a.

Kenny, Peter W.; Montanari, Carlos A. (2013): „Inflation of correlation in the pursuit of drug-likeness“. In: *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 27 (1), S. 1–13, doi: 10.1007/s10822–012–9631–5.

Kevles, Daniel J. (1994): „Ananda Chakrabarty Wins a Patent: Biotechnology, law, and Society, 1972–1980“. In: *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*. 25 (1), S. 111–135, doi: 10.2307/27757736.

Kinghorn, A. Douglas; Pan, Li; Fletcher, Joshua N.; u. a. (2011): „The Relevance of Higher Plants in Lead Compound Discovery Programs“. In: *Journal of Natural Products*. 74 (6), S. 1539–1555, doi: 10.1021/np200391c.

Kingston, David G. I. (2011): „Modern Natural Products Drug Discovery and Its Relevance to Biodiversity Conservation“. In: *Journal of Natural Products*. 74 (3), S. 496–511, doi: 10.1021/np100550t.

Kingston, David G.I. (2007): „The shape of things to come: Structural and synthetic studies of taxol and related compounds“. In: *Phytochemistry*. 68 (14), S. 1844–1854, doi: 10.1016/j.phytochem.2006.11.009.

Klein, Ursula (2012): „Objects of inquiry in classical chemistry: material substances“. In: *Foundations of Chemistry*. 14 (1), S. 7–23, doi: 10.1007/s10698–011–9122–0.

Klein, Ursula; Reinhardt, Carsten (2014): „Introduction. Objects of Chemical Inquiry“. In: Klein, Ursula; Reinhardt, Carsten (Hrsg.) *Objects of chemical inquiry*. Sagamore Beach: Watson Publishing International LLC S. vii–xvii.

Kogej, Thierry; Blomberg, Niklas; Greasley, Peter J.; u. a. (2013): „Big pharma screening collections: more of the same or unique libraries? The AstraZeneca–Bayer Pharma AG case“. In: *Drug Discovery Today*. 18 (19–20), S. 1014–1024, doi: 10.1016/j.drudis.2012.10.011.

Kogge, Werner; Richter, Michael (2014): „Unverfügbarkeit in der Synthese. Untersuchungen zu Chemie und Biotechnologie im Zusammenspiel naturwissenschaftlicher und philosophischer Perspektiven“. In: Gramelsberger, Gabriele; Bexte, Peter; Kogge, Werner (Hrsg.) *Synthesis: zur Konjunktur eines philosophischen Begriffs in Wissenschaft und Technik*. Bielefeld: Transcript S. 121–145.

Kohl, Karl-Heinz (2008): „Kontext ist Lüge“. In: *Paideuma: Mitteilungen zur Kulturkunde*. 54, S. 217–221.

Kohler, Robert E. (2007): „Finders, Keepers: Collecting Sciences and Collecting Practice“. In: *History of Science*. 45 (4), S. 428–454, doi: 10.1177/007327530704500403.

Kohlmann, Alexander (2014): „Natürliches Aroma kann auch aus Schimmelpilzen stammen“. *gmx.net*. Abgerufen am 20.03.2018 von https://www.gmx.net/magazine/gesundheit/natuerliches-aroma-schimmelpilzen-stammen-18509908.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Koonin, Eugene V. (2016): „Splendor and misery of adaptation, or the importance of neutral null for understanding evolution". In: *BMC Biology*. 14 (114), S. 1–8, doi: 10.1186/s12915–016–0338–2.

Krajewski, Markus (2007): „In Formation. Aufstieg und Fall der Tabelle als Paradigma der Datenverarbeitung". In: *Nach Feierabend. Zürcher Jahrbuch für Wissensgeschichte*. 3, S. 37–55, doi: 10.4472/9783037342640.0003.

Krajewski, Markus (2006): *Restlosigkeit. Weltprojekte um 1900*. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch Verlag.

Kumar, Kamal; Waldmann, Herbert (2009): „Synthesis of Natural Product Inspired Compound Collections". In: *Angewandte Chemie International Edition*. 48 (18), S. 3224–3242, doi: 10.1002/anie.200803437.

Kunz, Horst; Müllen, Klaus (2013): „Natural Product and Material Chemistries—Separated Forever?". In: *Journal of the American Chemical Society*. 135 (24), S. 8764–8769, doi: 10.1021/ja309186q.

Kut Bacs, Elvan (2012): „Mensch-Wirkstoff-Beziehungen. Die Wiedereinführung des Individuellen in die Arzneimitteltherapie". In: Grüneberg, Patrick (Hrsg.) *Das modellierte Individuum Biologische Modelle und ihre ethischen Implikationen*. Bielefeld: transcript S. 213–226.

Laird, Sarah A. (2013): *Bioscience at a Crossroads: Access and Benefit Sharing in a Time of Scientific, Technological and Industry Change: The Pharmaceutical Industry*. Montreal: Secretariat of the Convention on Biological Diversity.

Laird, Sarah A.; Wynberg, Rachel P. (2012): *Bioscience at a Crossroads: Implementing the Nagoya Protocol on Access and Benefit Sharing in a Time of Scientific, Technological and Industry Change*. Montreal: Secretariat of the Convention on Biological Diversity.

Laird, Sarah; Wynberg, Rachel (2008): *Access and Benefit-Sharing in Practice: Trends in Partnerships Across Sectors*. Montreal: Secretariat of the Convention on Biological Diversity (Technical Series).

Lam, Kin S (2007): „New aspects of natural products in drug discovery". In: *Trends in Microbiology*. 15 (6), S. 279–89, doi: 10.1016/j.tim.2007.04.001.

Lambert, Helen; Gordon, Elisa J.; Bogdan-Lovis, Elizabeth A. (2006): „Introduction: Gift horse or Trojan horse? Social science perspectives on evidence-based health care". In: *Social Science & Medicine*. 62 (11), S. 2613–2620, doi: 10.1016/j.socscimed.2005.11.022.

Lange, Dagmar (2006): „INTERNATIONAL TRADE IN MEDICINAL AND AROMATIC PLANTS. Actors, volumes and commodities". In: Bogers, Robert J.; Craker, Lyle E.; Lange, Dagmar (Hrsg.) *Medicinal and Aromatic Plants. Agricultural, Commercial, Ecological, Legal, Pharmacological and Social Aspects*. Dordrecht: Springer S. 155–170.

Latour, Bruno (2002a): *Die Hoffnung der Pandora: Untersuchungen zur Wirklichkeit der Wissenschaft*. Frankfurt/Main: Suhrkamp.

Latour, Bruno (2006): „Drawing Things Together: Die Macht der unveränderlich mobilen Elemente". In: Belliger, Andréa; Krieger, David J. (Hrsg.) *ANThology. Ein einführendes Handbuch zur Akteur-Netzwerk-Theorie*. Bielefeld: transcript S. 259–307.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Latour, Bruno (2007): *Eine neue Soziologie für eine neue Gesellschaft: Einführung in die Akteur-Netzwerk-Theorie*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.

Latour, Bruno (1983): „Give Me a Laboratory and I will Raise the World". In: Knorr-Cetina, Karin; Mulkay, Michael (Hrsg.) *Science Observed: Perspectives on the Social Study of Science*. London & Beverly Hills: Sage S. 141–170.

Latour, Bruno (1987): *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers Through Society*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press.

Latour, Bruno (2002b): *Wir sind nie modern gewesen. Versuch einer symmetrischen Anthropologie*. 2. Aufl. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch Verlag.

Law, John; Mol, Annemarie (2002): „Complexities: An Introduction". In: Law, John; Mol, Annemarie (Hrsg.) *Complexities: Social Studies of Knowledge Practices*. Durham & London: Duke University Press S. 1–22.

Lefèvre, Wolfgang (2005): „Science as Labor". In: *Perspectives on Science*. 13 (2), S. 194–225, doi: 10.1162/106361405774270539.

Leonelli, Sabina (2015): „What Counts as Scientific Data? A Relational Framework". In: *Philosophy of Science*. 82 (5), S. 810–821, doi: 10.1525/jsah.2010.69.3.430.display.

Leonelli, Sabina (2014): „What difference does quantity make? On the epistemology of Big Data in biology". In: *Big Data & Society*. 1 (1), S. 1–11, doi: 10.1177/2053951714534395.

Leonti, Marco; Casu, Laura (2013): „Traditional medicines and globalization: current and future perspectives in ethnopharmacology". In: *Frontiers in Pharmacology*. 4 (92), S. 1–13, doi: 10.3389/fphar.2013.00092.

Li, Jesse W.-H.; Vederas, John C. (2009): „Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier?". In: *Science*. 325 (5937), S. 161–165, doi: 10.1126/science.1168243.

Light, Donald W; Warburton, Rebecca (2011): „Demythologizing the high costs of pharmaceutical research". In: *BioSocieties*. Palgrave Macmillan 6 (1), S. 34–50, doi: 10.1057/biosoc.2010.40.

Lowe, Derek (2014): „Chemical space is big. Really big". *chemistryworld.com*. Abgerufen am 16.01.2015 von http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/10/pipeline-chemical-space-big.

Lowe, Derek (2017a): „I Do Hate To Tell You This, But...". *In the Pipeline*. Abgerufen am 26.01.2017 von http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2017/01/23/i-do-hate-to-tell-you-this-but.

Lowe, Derek (2017b): „Software Eats the World, But Biology Eats It". *In the Pipeline*. Abgerufen am 01.05.2017 von http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2017/04/28/software-eats-the-world-but-biology-eats-it.

Löwy, Ilana (2011): „Historiography of Biomedicine: "Bio," "Medicine," and In Between". In: *Isis*. 102 (1), S. 116–122, doi: 10.1086/658661.

Lynch, Michael (2001): „Ethnomethodology and the logic of practice". In: Schatzki, Theodore R.; Knorr-Cetina, Karin; Savigny, Eike von (Hrsg.) *The Practice Turn in Contemporary Theory*. London & New York: Routledge S. 140–157.

Macilwain, Colin (1998): „When rhetoric hits reality in debate on bioprospecting". In: *Nature*. 392 (6676), S. 535–540.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Mackenzie, A.; Waterton, C.; Ellis, R.; u. a. (2013): „Classifying, Constructing, and Identifying Life: Standards as Transformations of „The Biological““. In: *Science, Technology & Human Values*. 38 (5), S. 701–722, doi: 10.1177/0162243912474324.

Marcaida, José Ramón; Pimentel, Juan (2014): „Green treasures and paper floras: the business of Mutis in New Granada (1783–1808)“. In: *History of Science*. 52 (3), S. 277–296, doi: 10.1177/0073275314546967.

Marcus, George E. (1995): „Ethnography in/of the World System: The Emergence of Multi-Sited Ethnography“. In: *Annual Review of Anthropology*. 24 (1), S. 95–117, doi: 10.1146/annurev.an.24.100195.000523.

Marks, Harry M. (2009): „What does Evidence do? Histories of Therapeutic Research“. In: Bonah, Christian; Masutti, Christophe; Rasmussen, Anne; u. a. (Hrsg.) *Harmonizing drugs. Standards in 20th-century pharmaceutical history*. Paris: Glyphe S. 81–100.

McGoey, Linsey (2010): „Profitable failure: antidepressant drugs and the triumph of flawed experiments.“. In: *History of the Human Sciences*. 23 (1), S. 58–78, doi: 10.1177/0952695109352414.

McGonigle, Ian Vincent (2016): „Patenting nature or protecting culture? Ethnopharmacology and indigenous intellectual property rights“. In: *Journal of Law and the Biosciences*. 3 (1), S. 217–226, doi: 10.1093/jlb/lsw003.

Melisch, Roland (2007): „Eine Frage des Überlebens. Der Handel mit Medizinal- und Aromapflanzen“. In: *politische ökologie*. 108, S. 23–26.

Middlesworth, Frank; Cannell, Richard J. P. (1998): „Dereplication and Partial Identification of Natural Products“. In: Cannell, Richard J. P. (Hrsg.) *Natural Products Isolation*. Totowa, NJ: Humana Press S. 279–327.

Miller, James (2011): „The Discovery of Medicines from Plants: A Current Biological Perspective“. In: *Economic Botany*. 65 (4), S. 396–407, doi: 10.1007/s12231–011–9171–2.

Mishra, K.P.; Ganju, L.; Sairam, M.; u. a. (2008): „A review of high throughput technology for the screening of natural products“. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 62 (2), S. 94–98, doi: 10.1016/j.biopha.2007.06.012.

Moran, Katy; King, Steven R.; Carlson, Thomas J. (2001): „Biodiversity prospecting: lessons and prospects“. In: *Annual Review of Anthropology*. 30, S. 505–526.

Morgan, Steve; Grootendorst, Paul; Lexchin, Joel; u. a. (2011): „The cost of drug development: a systematic review“. In: *Health policy*. 100 (1), S. 4–17, doi: 10.1016/j.healthpol.2010.12.002.

Morris, Christopher (2016): „Royal pharmaceuticals: Bioprospecting, rights, and traditional authority in South Africa“. In: *American Ethnologist*. 43 (3), S. 525–539, doi: 10.1111/amet.12344.

Muegge, Ingo (2003): „Selection criteria for drug-like compounds“. In: *Medicinal Research Reviews*. 23 (3), S. 302–321, doi: 10.1002/med.10041.

Mulinari, Shai (2014): „The specificity triad: notions of disease and therapeutic specificity in biomedical reasoning“. In: *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 9 (14), S. 1–11, doi: 10.1186/1747–5341–9–14.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Mulke, Wolfgang (2014): „Ritter Sport gegen Stiftung Warentest. Wenig Aroma, viel Image“. *taz.de*. 9.9.2014. Abgerufen am 24.03.2018 von https://taz.de/Ritter-Sport-gegen-Stiftung-Warentest/!5033604/.

Müller-Wille, Staffan (2016): „Brüche in der Stufenleiter des Lebens: Diversität in der Naturgeschichte 1758–1859“. In: Blum, André; Zschocke, Nina; Barras, Vincent; u. a. (Hrsg.) *Diversität. Geschichte und Aktualität eines Konzepts*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 41–59.

Müller-Wille, Staffan; Rheinberger, Hans-Jörg (2009): *Das Gen im Zeitalter der Postgenomik: eine wissenschaftshistorische Bestandsaufnahme*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.

Mundasad, Smitha (2012): „The end of drug discovery?“. *BBC News*. Abgerufen am 11.07.2012 von http://www.bbc.co.uk/news/health-18095669.

Muniesa, Fabian (2011): „A flank movement in the understanding of valuation“. In: *The Sociological Review Monograph*. 59 (s2), S. 24–38.

Nature Chemistry Editorial (2014): „Inspiration comes naturally“. In: *Nature Chemistry*. 6 (10), S. 841–841, doi: 10.1038/nchem.2081.

Neimark, Benjamin D. (2012): „Industrializing nature, knowledge, and labour: The political economy of bioprospecting in Madagascar“. In: *Geoforum*. 43 (5), S. 980–990, doi: 10.1016/j.geoforum.2012.05.003.

Neresini, Federico; Viteritti, Assunta (2014): „From Bench to Bed, Back and Beyond: The Four Bs of Biomedical Research“. In: *TECNOSCIENZA: Italian Journal of Science & Technology Studies*. 5 (1), S. 5–10.

Newman, David J. (2016): „Developing natural product drugs: Supply problems and how they have been overcome“. In: *Pharmacology and Therapeutics*. 162, S. 1–9, doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.12.002.

Newman, David J.; Cragg, Gordon M. (2016): „Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014“. In: *Journal of Natural Products*. 79 (3), S. 629–661, doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.

Newman, David J.; Cragg, Gordon M. (2012): „Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010“. In: *Journal of Natural Products*. 75 (3), S. 311–335.

Newman, David J (2008): „Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery?“. In: *Journal of medicinal chemistry*. 51 (9), S. 2589–99, doi: 10.1021/jm0704090.

Nicolaou, K. C. (2014a): „Advancing the Drug Discovery and Development Process“. In: *Angewandte Chemie International Edition*. 53 (35), S. 9128–9140, doi: 10.1002/anie.201404761.

Nicolaou, K. C. (2014b): „The chemistry-biology-medicine continuum and the drug discovery and development process in academia“. In: *Chemistry & Biology*. 21 (9), S. 1039–45, doi: 10.1016/j.chembiol.2014.07.020.

Nigh, Ronald (2002): „Maya Medicine in the Biological Gaze: Bioprospecting Research as Herbal Fetishism“. In: *Current Anthropology*. 43 (3), S. 451–477, doi: 10.1086/ca.2002.43.issue-3.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Oguamanam, Chidi (2008): „Local Knowledge as Trapped Knowledge: Intellectual Property, Culture, Power and Politics“. In: *The Journal of World Intellectual Property*. 11 (1), S. 29–57.

Oldham, Paul; Hall, Stephen; Forero, Oscar (2013): „Biological Diversity in the Patent System“. In: *PLoS ONE*. 8 (11), S. e78737, doi: 10.1371/journal.pone.0078737.

Oprea, T. I.; Mestres, J. (2012): „Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs“. In: *The AAPS Journal*. 14 (4), S. 759–763, doi: 10.1208/s12248–012–9390–1.

Orlikowski, Wanda J.; Scott, Susan V. (2008): „Sociomateriality: Challenging the Separation of Technology, Work and Organization“. In: *The Academy of Management Annals*. 2 (1), S. 433–474, doi: 10.1080/19416520802211644.

Ortholand, Jean-Yves; Ganesan, A (2004): „Natural products and combinatorial chemistry: back to the future“. In: *Current Opinion in Chemical Biology*. 8 (3), S. 271–280, doi: 10.1016/j.cbpa.2004.04.011.

Ortmann, Günther (1995): *Formen der Produktion. Organisation und Rekursivität*. Opladen: Westdeutscher Verlag.

Ortmann, Günther (2013): „Neues, das uns zufällt. Über Regeln, Routinen, Irritationen, Serendipity and Abduktion“. In: Fischer, Hans Rudi (Hrsg.) *Wie kommt Neues in die Welt? Phantasie, Intuition und der Ursprung von Kreativität*. Weilerswist: Velbrück Wissenschaft S. 171–185.

Osseo-Asare, Abena Dove (2008): „Bioprospecting and Resistance: Transforming Poisoned Arrows into Strophantin Pills in Colonial Gold Coast, 1885–1922“. In: *Social History of Medicine*. 21 (2), S. 269–290, doi: 10.1093/shm/hkn025.

Overington, John P; Al-Lazikani, Bissan; Hopkins, Andrew L (2006): „How many drug targets are there?“. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 5 (12), S. 993–996, doi: 10.1038/nrd2199.

Pannhorst, Kerstin (2016): „Verpacken, verkaufen, verschenken: Hans Sauters entomologische Praktiken zwischen Formosa und Europa, 1902–1914“. In: *Berichte zur Wissenschaftsgeschichte*. 39 (3), S. 230–244, doi: 10.1002/bewi.201601788.

Parker, Ian (2013): „The Big Sleep. Insomnia drugs like Ambien are notorious for their side effects. Has Merck created a blockbuster replacement?“. *The New Yorker*. 9.12.2013. Abgerufen am 10.12.2013 von https://www.newyorker.com/magazine/2013/12/09/the-big-sleep-2.

Parry, Bronwyn (2004a): „Bodily Transactions: Regulating a New Space of Flows in „Bio-information““. In: Verdery, Katherine; Humphrey, Caroline (Hrsg.) *Property in question: value transformation in the global economy*. Oxford (UK) & New York: Berg S. 29–48.

Parry, Bronwyn (2012): „Economies of Bodily Commodification“. In: Barnes, Trevor J.; Peck, Jamie; Sheppard, Eric (Hrsg.) *The Wiley-Blackwell Companion to Economic Geography*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd S. 213–225.

Parry, Bronwyn (2006): „New spaces of biological commodification: the dynamics of trade in genetic resources and „bioinformation““. In: *Interdisciplinary Science Reviews*. 31 (1), S. 19–31, doi: 10.1179/030801806X84228.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Parry, Bronwyn (2000): „The Fate of the Collections: Social Justice and the Annexation of Plant Genetic Resources“. In: Zerner, Charles (Hrsg.) *People, plants, and justice: the politics of nature conservation*. New York & Chichester: Columbia University Press S. 374–402.

Parry, Bronwyn (2004b): *Trading the genome: investigating the commodification of bioinformation*. New York & Chichester: Columbia University Press.

Pauchard, Nicolas (2017): „Access and Benefit Sharing under the Convention on Biological Diversity and Its Protocol: What Can Some Numbers Tell Us about the Effectiveness of the Regulatory Regime?“. In: *Resources*. 6 (1, 11), S. 1–15, doi: 10.3390/resources6010011.

Pauli, Guido F; Chen, Shao-Nong; Friesen, J Brent; u. a. (2012): „Analysis and purification of bioactive natural products: the AnaPurNa study.“. In: *Journal of Natural Products*. 75 (6), S. 1243–55, doi: 10.1021/np300066q.

Pedrique, Belen; Strub-Wourgaft, Nathalie; Some, Claudette; u. a. (2013): „The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): A systematic assessment“. In: *The Lancet Global Health*. 1 (6), S. 371–379, doi: 10.1016/S2214–109X(13)70078–0.

Pickering, Andrew (2001): „Practice and posthumanism: social theory and a history of agency“. In: Schatzki, Theodore R.; Knorr-Cetina, Karin; Savigny, Eike von (Hrsg.) *The Practice Turn in Contemporary Theory*. London & New York: Routledge S. 172–183.

Pickstone, John V. (2011): „A Brief Introduction to Ways of Knowing and Ways of Working“. In: *History of Science*. 49 (3), S. 235–245.

Piggott, Andrew M; Karuso, Peter (2004): „Quality, not quantity: the role of natural products and chemical proteomics in modern drug discovery“. In: *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. 7 (7), S. 607–630.

Pollock, Anne (2011): „Transforming the critique of Big Pharma“. In: *BioSocieties*. 6 (1), S. 106–118, doi: 10.1057/biosoc.2010.44.

Pordié, Laurent (2015): „Hangover free! The social and material trajectories of PartySmart“. In: *Anthropology & Medicine*. 22 (1), S. 34–48, doi: 10.1080/13648470.2015.1004773.

Pordié, Laurent; Gaudillière, Jean-Paul (2014): „The Reformulation Regime in Drug Discovery: Revisiting Polyherbals and Property Rights in the Ayurvedic Industry“. In: *East Asian Science, Technology and Society*. 8 (1), S. 57–79, doi: 10.1215/18752160–2406053.

Pordié, Laurent; Hardon, Anita (2015): „Drugs' stories and itineraries. On the making of Asian industrial medicines“. In: *Anthropology & Medicine*. 22 (1), S. 1–6, doi: 10.1080/13648470.2015.1020745.

Pottage, Alain (2006a): „Materialities in life and law: informatic technologies and industrial property“. In: *Paragrana*. 15 (1), S. 82–101.

Pottage, Alain (2007): „The socio-legal implications of the new biotechnologies“. In: *Annual Review of Law and Social Science*. 3, S. 321–344, doi: 10.1146/annurev.lawsocsci.3.081806.112856.

Pottage, Alain (2006b): „Too much ownership: Bio-prospecting in the age of synthetic biology“. In: *BioSocieties*. 1 (02), S. 137–158.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Potthast, Jörg (2009): „Papier, Bleistift & Bildschirm. Die Bodenhaftung der Flugsicherung". In: Kassung, Christian (Hrsg.) *Die Unordnung der Dinge. Eine Wissens- und Mediengeschichte des Unfalls*. Bielefeld: transcript S. 303–327.

Powell, Alexander; Dupré, John (2009): „From molecules to systems: the importance of looking both ways". In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 40 (1), S. 54–64.

Prelog, Vladimir (1985): „Gedanken nach 118 Semestern Chemiestudium". In: *Naturwissenschaftliche Rundschau*. 38 (7), S. 259–266.

Prinz, Aloys (2008): „Ethik und Ökonomie in der pharmazeutischen Industrie". In: Koslowski, Peter; Prinz, Aloys (Hrsg.) *Bittere Arznei. Wirtschaftsethik und Ökonomik der pharmazeutischen Industrie*. München: Wilhelm Fink S. 13–43.

Pye, Cameron R.; Bertin, Matthew J.; Lokey, R. Scott; u. a. (2017): „Retrospective analysis of natural products provides insights for future discovery trends". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 114 (22), S. 5601–5606, doi: 10.1073/pnas.1614680114.

Quirke, Viviane; Gaudillière, Jean-Paul (2008): „The era of biomedicine: science, medicine, and public health in Britain and France after the Second World War". In: *Medical history*. 52 (4), S. 441–452, doi: 10.1017/S002572730000017X.

Quirke, Viviane; Slinn, Judy (2010): „Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals: an introduction". In: Quirke, Viviane; Slinn, Judy (Hrsg.) *Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals*. Bern: Peter Lange S. 1–34.

Radin, Joanna (2013): „Latent life: Concepts and practices of human tissue preservation in the International Biological Program". In: *Social Studies of Science*. 43 (4), S. 484–508, doi: 10.1177/0306312713476131.

Radin, Joanna (2015): „Planned hindsight. The vital valuations of frozen tissue at the zoo and the natural history museum". In: *Journal of Cultural Economy*. 8 (3), S. 361–378, doi: 10.1080/17530350.2015.1039458.

Ramesha, B.T.; Gertsch, Jurg; Ravikanth, G.; u. a. (2011): „Biodiversity and Chemodiversity: Future Perspectives in Bioprospecting". In: *Current Drug Targets*. 12 (11), S. 1515–1530, doi: 10.2174/138945011798109473.

Rapley, Tim (2008): „Distributed decision making: the anatomy of decisions-in-action". In: *Sociology of Health & Illness*. 30 (3), S. 429–444, doi: 10.1111/j.1467 – 9566.2007.01064.x.

Raspe, Heiner (2018): „Eine kurze Geschichte der Evidenz-basierten Medizin in Deutschland". In: *Medizinhistorisches Journal*. 53 (1), S. 71–82.

Reckwitz, Andreas (2002): „Toward a Theory of Social Practices A Development in Culturalist Theorizing". In: *European Journal of Social Theory*. 5 (2), S. 243–263, doi: 10.1177/13684310222225432.

Reddy, Sita (2006): „Making Heritage Legible: Who Owns Traditional Medical Knowledge?". In: *International Journal of Cultural Property*. Cambridge University Press 13 (02), S. 161–188, doi: 10.1017/S0940739106060115.

Reepmeyer, Gerrit (2008): „Vermarktung von Arzneimittelpatenten". In: Koslowski, Peter; Prinz, Aloys (Hrsg.) *Bittere Arznei. Wirtschaftsethik und Ökonomik der pharmazeutischen Industrie*. München: Wilhelm Fink S. 183–208.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Reinhardt, Carsten (2006a): „A Lead User of Instruments in Science: John D. Roberts and the Adaptation of Nuclear Magnetic Resonance to Organic Chemistry, 1955–1975“. In: *Isis*. 97 (2), S. 205–236, doi: 10.1086/504732.

Reinhardt, Carsten (2012): „Forschungstechnologien im 20. Jahrhundert – Transfer und Transformationen“. In: Hentschel, Klaus (Hrsg.) *Zur Geschichte von Forschungstechnologien: Generizität—Interstitialität—Transfer*. Berlin & Stuttgart: Diepholz S. 277–307.

Reinhardt, Carsten (2006b): „Wissenstransfer durch Zentrenbildung. Physikalische Methoden in der Chemie und den Biowissenschaften“. In: *Berichte zur Wissenschaftsgeschichte*. 29 (3), S. 224–242, doi: 10.1002/bewi.200601161.

Renner, Swen; Neumann, Dirk; Burkart, Michael; u. a. (2012): „Import and export of biological samples from tropical countries–considerations and guidelines for research teams“. In: *Organisms Diversity & Evolution*. 12 (1), S. 81–98, doi: 10.1007/s13127–012–0076–4.

Revene, Zachary; Bussmann, Rainer W.; Sharon, Douglas (2008): „From Sierra to Coast: Tracing the supply of medicinal plants in Northern Peru – A plant collector's tale“. In: *Ethnobotany Research & Applications*. 6, S. 15–22.

Rheinberger, Hans-Jörg (2016): „Einführung. Diversität und Wissenschaft“. In: Blum, André; Zschocke, Nina; Rheinberger, Hans-Jörg; u. a. (Hrsg.) *Diversität. Geschichte und Aktualität eines Konzepts*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 13–17.

Rheinberger, Hans-Jörg (2006a): *Epistemologie des Konkreten: Studien zur Geschichte der modernen Biologie*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.

Rheinberger, Hans-Jörg (2006b): *Experimentalsysteme und Epistemische Dinge: Eine Geschichte der Proteinsynthese im Reagenzglas*. Frankfurt/Main: Suhrkamp.

Richerzhagen, Carmen (2011): „Effective governance of access and benefit-sharing under the Convention on Biological Diversity“. In: *Biodiversity and Conservation*. 20 (10), S. 2243–2261, doi: 10.1007/s10531–011–0086–0.

Roberts, Lissa (2014): „Accumulation and management in global historical perspective: An introduction“. In: *History of Science*. 52 (3), S. 227–246, doi: 10.1177/0073275314546965.

Roelcke, Volker (2010): „Auf der Suche nach der Politik in der Wissensproduktion: Plädoyer für eine historisch-politische Epistemologie“. In: *Berichte zur Wissenschaftsgeschichte*. 33 (2), S. 176–192, doi: 10.1002/bewi.201001418.

Roelcke, Volker (2003): „Medizin – eine Kulturwissenschaft? Wissenschaftsverständnis, Anthropologie und Wertsetzungen in der modernen Heilkunde“. In: Müller, Klaus E. (Hrsg.) *Phänomen Kultur: Perspektiven und Aufgaben der Kulturwissenschaften*. Bielefeld: transcript S. 107–130.

Roelcke, Volker (2017): *Vom Menschen in der Medizin. Für eine kulturwissenschaftlich kompetente Heilkunde*. Gießen: Psychosozial-Verlag.

Rose, Nikolas (2007a): „Molecular Biopolitics, Somatic Ethics and the Spirit of Biocapital“. In: *Social Theory & Health*. 5 (1), S. 3–29, doi: 10.1057/palgrave.sth.8700084.

Rose, Nikolas (2007b): *The Politics of Life Itself: Biomedicine, Power, and Subjectivity in the Twenty-First Century*. Princeton & Oxford: Princeton University Press.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Rosenberg, Charles E. (2002): „The Tyranny of Diagnosis: Specific Entities and Individual Experience“. In: *Milbank Quarterly*. 80 (2), S. 237–260, doi: 10.1111/1468–0009.t01–1–00003.

Rosenberg, Daniel (2003): „Early Modern Information Overload“. In: *Journal of the History of Ideas*. 64 (1), S. 1–9, doi: 10.1353/jhi.2003.0017.

Rosenthal, Joshua P.; Beck, DeAndra; Bhat, Amar; u. a. (1999): „Combining High Risk Science With Ambitious Social And Economic Goals“. In: *Pharmaceutical Biology*. 37 (Supplement), S. 6–21.

Rosenthal, Joshua P (2006): „Politics, Culture, and Governance in the Development of Prior Informed Consent in Indigenous Communities“. In: *Current Anthropology*. 47 (1), S. 119–142.

Ruddigkeit, Lars; Van Deursen, Ruud; Blum, Lorenz C.; u. a. (2012): „Enumeration of 166 billion organic small molecules in the chemical universe database GDB-17“. In: *Journal of Chemical Information and Modeling*. 52 (11), S. 2864–2875, doi: 10.1021/ci300415d.

Ruiz Muller, Manuel (2015): *Genetic Resources as Natural Information. Implications for the Convention on Biological Diversity and Nagoya Protocol*. London & New York: Routledge.

Ruiz Muller, Manuel; Vogel, Joseph Henry; Angerer, Klaus; u. a. (2019): „“Access to Genetic Resources and Benefit-Sharing” in the Post-2020 Global Biodiversity Framework“. *Trade for Development News*. Abgerufen am 17.12.2019 von https://trade4devnews.enhancedif.org/en/op-ed/access-genetic-resources-benefit-sharing.

Sauter, Arnold; Gerlinger, Katrin (2011): *Pharmakologische Interventionen zur Leistungssteigerung als gesellschaftliche Herausforderung. Endbericht zum TA-Projekt*. (Nr. 143) Berlin (TAB-Arbeitsbericht).

Scannell, Jack W.; Bosley, Jim (2016): „When quality beats quantity: Decision theory, drug discovery, and the reproducibility crisis“. In: *PLoS ONE*. 11 (2), S. 1–21, doi: 10.1371/journal.pone.0147215.

Scannell, Jack W (2015): *Four Reasons Drugs are Expensive, of Which Two are False – An Opinion*. (Nr. 114) (Innogen Working Paper). Abgerufen am 25.03.2018 von http://www.innogen.ac.uk/working-papers/1115.

Scannell, Jack W; Blanckley, Alex; Boldon, Helen; u. a. (2012): „Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency“. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 11 (3), S. 191–200, doi: 10.1038/nrd3681.

Schatzki, Theodore R.; Knorr-Cetina, Karin; Savigny, Eike von (Hrsg.) (2001): *The Practice Turn in Contemporary Theory*. London & New York: Routledge.

Schiebinger, Londa; Swan, Claudia (2005): „Introduction“. In: Schiebinger, Londa; Swan, Claudia (Hrsg.) *Colonial botany: science, commerce, and politics in the early modern world*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press S. 1–16.

Scholz, Astrid J. (2003): „From Molecules to Medicines. The Use of Genetic Resources in Pharmaceutical Research“. In: Schurmann, Rachel A.; Takahashi Kelso, Dennis Doyle (Hrsg.) *Engineering trouble: biotechnology and its discontents*. Berkeley, Los Angeles & London: University of California Press S. 195–217.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Schubert, Johannes; Böschen, Stefan; Gill, Bernhard (2011): „Having or Doing Intellectual Property Rights? Transgenic Seed on the Edge between Refeudalisation and Napsterisation". In: *European Journal of Sociology*. 52 (1), S. 1–17, doi: 10.1017/S0003975611000014.

Schummer, Joachim (2008): „Matter versus Form, and Beyond". In: Ruthenberg, Klaus; van Brakel, Jaap (Hrsg.) *Stuff. The Nature of Chemical Substances*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 3–18.

Schummer, Joachim (2004): „Naturverhältnisse in der modernen Wirkstoff-Forschung". In: Kornwachs, Klaus (Hrsg.) *Technik – System – Verantwortung*. Münster: LIT S. 629–638.

Schummer, Joachim (2002): „The Impact of Instrumentation on Chemical Species Identity From Chemical Substances to Molecular Species". In: Morris, Peter J. T. (Hrsg.) *From Classical to Modern Chemistry. The Instrumental Revolution*. Cambridge: Royal Society of Chemistry S. 188–211.

Schwerin, Alexander von (2009): „Die Contergan-Bombe. Der Arzneimittelskandal und die neue risikoepistemische Ordnung der Massenkonsumgesellschaft". In: Eschenbruch, Nicholas; Balz, Viola; Klöppel, Ulrike; u. a. (Hrsg.) *Arzneimittel des 20. Jahrhunderts: historische Skizzen von Lebertran bis Contergan*. Bielefeld: transcript S. 255–282.

Schwerin, Alexander von; Stoff, Heiko; Wahrig, Bettina (Hrsg.) (2013): *Biologics. A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*. London: Pickering & Chatto.

Seberg, O.; Droege, G.; Barker, K.; u. a. (2016): „Global Genome Biodiversity Network: saving a blueprint of the Tree of Life – a botanical perspective". In: *Annals of Botany*. 118 (3), S. 393–399, doi: 10.1093/aob/mcw121.

Secord, James A. (2004): „Knowledge in Transit". In: *Isis*. 95 (4), S. 654–672, doi: 10.1086/isis.2004.95.issue-4.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2011a): *Convention on Biological Diversity*. Montreal: United Nations.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2011b): *Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization to the Convention on Biological Diversity*. Montreal: United Nations.

Shaywitz, David; Taleb, Nassim (2008): „Drug research needs serendipity". *Financial Times*. 30.7.2008, S. 9. Abgerufen am 30.05.2012 von https://www.ft.com/content/b735787c-5d9b-11dd-8129-000077b07658.

Shen, Ben (2015): „A New Golden Age of Natural Products Drug Discovery". In: *Cell*. Elsevier Inc. 163 (6), S. 1297–1300, doi: 10.1016/j.cell.2015.11.031.

Silver, Lynn L. (2011): „Challenges of Antibacterial Discovery". In: *Clinical Microbiology Reviews*. 24 (1), S. 71–109, doi: 10.1128/CMR.00030 – 10.

Silverman, Chloe; Rosenberg, Charles (2013): „Disease in history, history in disease: An interview with Charles Rosenberg". In: *BioSocieties*. 8 (3), S. 360–368, doi: 10.1057/biosoc.2013.21.

Simon, Jonathan (2012): „The production of purity as the production of knowledge". In: *Foundations of Chemistry*. 14 (1), S. 83–96, doi: 10.1007/s10698–011–9144–7.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Sismondo, Sergio (2008): „How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: Causal structures and responses“. In: *Social Science and Medicine*. 66 (9), S. 1909–1914, doi: 10.1016/j.socscimed.2008.01.010.

Skirycz, Aleksandra; Kierszniowska, Sylwia; Méret, Michaël; u. a. (2016): „Medicinal Bioprospecting of the Amazon Rainforest: A Modern Eldorado?“. In: *Trends in Biotechnology*. 34 (10), S. 781–790, doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.006.

Slater, Leo (2008): „Molecularization and Infectious Disease Research: The Case of Synthetic Antimalarial Drugs in the Twentieth Century“. In: Hannaway, Caroline (Hrsg.) *Biomedicine in the Twentieth Century: Practices, Policies, and Politics*. Amsterdam: IOS Press S. 287–315.

Soejarto, Djaja Doel (1993): „Logistics and Politics in Plant Drug Discovery: The Other End of the Spectrum“. In: Kinghorn, A. Douglas; Balandrin, Manuel F. (Hrsg.) *Human medicinal agents from plants*. Washington, DC: American Chemical Society S. 96–111.

Soentgen, Jens (2014): „Dissipation“. In: Espahangizi, Kijan Malte; Orland, Barbara (Hrsg.) *Stoffe in Bewegung. Beiträge zu einer Wissensgeschichte der materiellen Welt*. Zürich & Berlin: diaphanes S. 275–283.

Soentgen, Jens (2008): „Stuff: A Phenomenological Definition“. In: Ruthenberg, Klaus; van Brakel, Jaap (Hrsg.) *Stuff. The Nature of Chemical Substances*. Würzburg: Königshausen & Neumann S. 71–91.

Spjut, Richard W. (1985): „Limitations of a random screen: Search for new anticancer drugs in higher plants“. In: *Economic Botany*. 39 (3), S. 266–288, doi: 10.1007/BF02858796.

Staub, Peter O.; Geck, Matthias S.; Weckerle, Caroline S.; u. a. (2015): „Classifying diseases and remedies in ethnomedicine and ethnopharmacology“. In: *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier 174, S. 514–519, doi: 10.1016/j.jep.2015.08.051.

Stengers, Isabelle (2014): „Plädoyer für eine Slow Science“. In: Stemmler, Susanne (Hrsg.) *Wahrnehmung, Erfahrung, Experiment, Wissen. Objektivität und Subjektivität in den Künsten und den Wissenschaften*. Zürich: diaphanes S. 53–69.

Stevens, Hallam (2011): „On the means of bio-production: Bioinformatics and how to make knowledge in a high-throughput genomics laboratory“. In: *BioSocieties*. 6 (2), S. 217–242, doi: 10.1057/biosoc.2010.38.

Stoff, Heiko (2012): *Wirkstoffe. Eine Wissenschaftsgeschichte der Hormone, Vitamine und Enzyme, 1920 – 1970*. Stuttgart: Steiner.

Strasser, Bruno J. (2014): *Biomedicine: Meanings, assumptions, and possible futures*. Berne: SSIC.

Strasser, Bruno J. (2012): „Collecting Nature: Practices, Styles, and Narratives“. In: *Osiris*. 27 (1), S. 303–340, doi: 10.1086/667832.

Strasser, Bruno J. (2008): „Magic Bullets and Wonder Pills: Making Drugs and Diseases in the Twentieth Century“. In: *Historical Studies in the Natural Sciences*. 38 (2), S. 303–312, doi: 10.1525/hsns.2008.38.2.303.

Strathern, Marilyn (2002): „Externalities in comparative guise“. In: *Economy and Society*. 31 (2), S. 250–267, doi: 10.1080/03085140220123153.

Strathern, Marilyn (2001): „The Patent and the Malanggan“. In: *Theory, Culture & Society*. 18 (4), S. 1–26, doi: 10.1177/02632760122051850.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Strohl, William R. (2000): „The role of natural products in a modern drug discovery program“. In: *Drug Discovery Today*. 5 (2), S. 39–41.

Sunder, Madhavi (2007): „The Invention of Traditional Knowledge“. In: *Law & Contemporary Problems*. 70 (2), S. 97–124.

Sunder Rajan, Kaushik (2006): *Biocapital: the constitution of postgenomic life*. 2nd. pr. Durham, N.C. & London: Duke Univ. Pr.

Swanson, Timothy (1996): „The reliance of northern economies on southern biodiversity: biodiversity as information“. In: *Ecological Economics*. 17 (1), S. 1–8.

Thicke, Mike (2013): „Economic Aspects of Science: Editor's Introduction“. In: *Spontaneous Generations: A Journal for the History and Philosophy of Science*. 7 (1), S. 1–5, doi: 10.4245/sponge.v7i1.20379.

Timmermans, Karin (2003): „Intellectual property rights and traditional medicine: policy dilemmas at the interface“. In: *Social Science & Medicine*. 57 (4), S. 745–756.

Timmermans, Stefan; Epstein, Steven (2010): „A World of Standards but not a Standard World: Toward a Sociology of Standards and Standardization“. In: *Annual Review of Sociology*. 36 (1), S. 69–89, doi: 10.1146/annurev.soc.012809.102629.

Triggle, David J. (2009): „The chemist as astronaut: Searching for biologically useful space in the chemical universe“. In: *Biochemical Pharmacology*. 78 (3), S. 217–223, doi: 10.1016/j.bcp.2009.02.015.

Tvedt, Morten W; Fauchald, Ole K (2011): „Implementing the Nagoya Protocol on ABS: A Hypothetical Case Study on Enforcing Benefit Sharing in Norway“. In: *The Journal of World Intellectual Property*. 14 (5), S. 383–402, doi: 10.1111/j.1747 – 1796.2011.00424.x.

Tvedt, Morten Walloe; Eijsink, Vincent; Steen, Ida Helene; u. a. (2016): „The Missing Link in ABS. The Relationship between Resource and Product“. In: *Environmental Policy and Law*. 46 (3–4), S. 227–237, doi: 10.3233/EPL-463403.

Tvedt, Morten Walloe; Schei, Peter Johan (2014): „The term „genetic resources“. Flexible and dynamic while providing legal certainty?“. In: Oberthür, Sebastian; Rosendal, G. Kristin (Hrsg.) *Global governance of Genetic Resources. Access and benefit sharing after the Nagoya Protocol*. London: Routledge S. 18–32.

Vaara, Eero; Whittington, Richard (2012): „Strategy-as-Practice: Taking Social Practices Seriously“. In: *The Academy of Management Annals*. 6 (1), S. 285–336, doi: 10.1080/19416520.2012.672039.

Vasconcelos da Silva, Rafael Ricardo; Gomes, Laura Jane; Albuquerque, Ulysses Paulino (2017): „What are the socioeconomic implications of the value chain of biodiversity products? A case study in Northeastern Brazil“. In: *Environmental Monitoring and Assessment*. 189 (2), S. 64, doi: 10.1007/s10661–017–5772–2.

Veit, Markus (2014): „Zugelassen oder registriert. Die Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland“. In: *Deutsche ApothekerZeitung*. 31, S. 44.

Verpoorte, R.; Kim, H.K.; Choi, Y.H. (2006): „PLANTS AS SOURCE OF MEDICINES. New perspectives“. In: Bogers, Robert J.; Craker, Lyle E.; Lange, Dagmar (Hrsg.) *Medicinal and Aromatic Plants. Agricultural, Commercial, Ecological, Legal, Pharmacological and Social Aspects*. Dordrecht: Springer S. 261–273.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Virtue, Robert W. (1978): „Retrospectroscope: Insights into Medical Discovery by Julius H. Comroe, Jr.“. In: *Perspectives in Biology and Medicine*. The Johns Hopkins University Press 21 (4), S. 633–634, doi: 10.1353/pbm.1978.0007.

Voeks, Robert A. (2004): „Disturbance pharmacopoeias: medicine and myth from the humid tropics“. In: *Annals of the Association of American Geographers*. 94 (4), S. 868–888.

Vogel, Christian; Bauche, Manuela (2016): „Mobile Objekte. Einleitung“. In: *Berichte zur Wissenschaftsgeschichte*. 39 (4), S. 299–310, doi: 10.1002/bewi.201601813.

Vogel, Joseph Henry (2000): „The Legal Foundations for Benefit Sharing: The Convention on Biological Diversity“. In: Vogel, Joseph Henry (Hrsg.) *The Biodiversity Cartel: Transforming Traditional Knowledge Into Trade Secrets*. Quito: CARE, Proyecto SUBIR S. 5–9.

Vogel, Joseph Henry; Álvarez-Berríos, Nora; Quiñones-Vilches, Norberto; u. a. (2011): „The Economics of Information, Studiously Ignored in the Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and Benefit Sharing“. In: *LEAD. Law, Environment & Development Journal*. 7 (1), S. 52–65.

Vogel, Joseph Henry; Angerer, Klaus; Ruiz Muller, Manuel; u. a. (2018): „Bounded openness as the modality for the global multilateral benefit-sharing mechanism of the Nagoya Protocol“. In: McManis, Charles R.; Ong, Burton (Hrsg.) *Routledge Handbook of Biodiversity and the Law*. London & New York: Routledge S. 377–394.

Wahlberg, Ayo (2008): „Pathways to Plausibility: When Herbs Become Pills“. In: *BioSocieties*. 3 (1), S. 37–56, doi: 10.1017/S1745855208005942.

Waldby, Catherine (2002): „Stem cells, tissue cultures and the production of biovalue“. In: *Health*. 6 (3), S. 305–323, doi: https://doi.org/10.1177/136345930200600304.

Walker, T. D. (2013): „The Medicines Trade in the Portuguese Atlantic World: Acquisition and Dissemination of Healing Knowledge from Brazil (c. 1580–1800)“. In: *Social History of Medicine*. 26 (3), S. 403–431, doi: 10.1093/shm/hkt010.

Walsh, Vivien (2004): „Paradigms in the Evolution of Life Sciences Research, and the Changing Structure of the Innovative Organization“. In: Grandin, Karl; Wormbs, Nina; Widmalm, Sven (Hrsg.) *The science-industry nexus: history, policy, implications. Nobel Symposium 123*. Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA & The Nobel Foundation S. 189–219.

Walsh, Vivien; Goodman, Jordan (1999): „Cancer chemotherapy, biodiversity, public and private property: the case of the anti-cancer drug Taxol“. In: *Social Science & Medicine*. 49 (9), S. 1215–1225, doi: 10.1016/S0277–9536(99)00161–6.

Walsh, Vivien; Goodman, Jordan (2002a): „From taxol to taxol®: The changing identities and ownership of an anti-cancer drug“. In: *Medical Anthropology*. 21 (3–4), S. 307–336, doi: 10.1080/01459740214074.

Walsh, Vivien; Goodman, Jordan (2002b): „The billion dollar molecule: Taxol in historical and theoretical perspective“. In: *Clio Medica/The Wellcome Series in the History of Medicine*. 66 (1), S. 245–267.

Wang, Ying (2008): „Needs for new plant-derived pharmaceuticals in the post-genome era: an industrial view in drug research and development“. In: *Phytochemistry Reviews*. 7 (3), S. 395–406, doi: 10.1007/s11101–008–9092–6.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY

Watanabe, Kazuo N.; Teh, Guat Hong (2011): „Wanted: bioprospecting consultants". In: *Nature Biotechnology*. 29 (10), S. 873–875, doi: 10.1038/nbt.2001.

Watanabe, Myrna E. (2015): „The Nagoya Protocol on Access and Benefit Sharing: International treaty poses challenges for biological collections". In: *BioScience*. 65 (6), S. 543–550, doi: 10.1093/biosci/biv056.

Waterton, Claire; Ellis, Rebecca; Wynne, Brian (2013): *Barcoding Nature: Shifting Cultures of Taxonomy in an Age of Biodiversity Loss*. London & New York: Routledge.

West, Simon (2012): „Institutionalised Exclusion: The Political Economy of Benefit Sharing and Intellectual Property". In: *Law, Environment and Development Journal*. 8 (1), S. 19–42.

Whyte, Susan Reynolds; Van der Geest, Sjaak; Hardon, Anita (2002): *Social lives of medicines*. Cambridge: Cambridge University Press.

Williams, Simon J.; Martin, Paul; Gabe, Jonathan (2011): „The pharmaceuticalisation of society? A framework for analysis". In: *Sociology of Health & Illness*. 33 (5), S. 710–725, doi: 10.1111/j.1467 – 9566.2011.01320.x.

Winckelmann, Hans Joachim (2008): „Von synthetischen Arzneimitteln zu modernen Biopharmaka: Die Entwicklung der Pharmakotherapie". In: Groß, Dominik; Winckelmann, Hans Joachim (Hrsg.) *Medizin im 20. Jahrhundert: Fortschritte und Grenzen der Heilkunde seit 1900*. München: Reed Business Information (Ärztliche Praxis : Edition), S. 121–137.

Wolfrum, Rüdiger (2004): „Völkerrechtlicher Rahmen für die Erhaltung der Biodiversität". In: Wolff, Nina; Köck, Wolfgang (Hrsg.) *10 Jahre Übereinkommen über die biologische Vielfalt: eine Zwischenbilanz*. Baden-Baden: Nomos S. 18–35.

Wynberg, Rachel (2010): „Hot air over Hoodia". In: *Seedling*. (October 2010), S. 22–24.

Wynberg, Rachel; Laird, Sarah (2007): „Bioprospecting: Tracking the Policy Debate". In: *Environment: Science and Policy for Sustainable Development*. 49 (10), S. 20–32, doi: 10.3200/ENVT.49.10.20 – 32.

Wynberg, Rachel; Laird, Sarah; Van Niekerk, Jaci; u. a. (2015): „Formalization of the Natural Product Trade in Southern Africa: Unintended Consequences and Policy Blurring in Biotrade and Bioprospecting". In: *Society & Natural Resources*. 28 (5), S. 559–574, doi: 10.1080/08941920.2015.1014604.

Wynberg, Rachel; Schroeder, Doris; Chennells, Roger (Hrsg.) (2009): *Indigenous peoples, Consent and Benefit Sharing: Lessons from the San-Hoodia Case*. Dordrecht, Heidelberg, London & New York: Springer Science & Business Media.

Wynne, Brian (2005): „Reflexing Complexity: Post-genomic Knowledge and Reductionist Returns in Public Science". In: *Theory, Culture & Society*. 22 (5), S. 67–94, doi: 10.1177/0263276405057192.

Yaqub, Ohid (2018): „Serendipity: Towards a taxonomy and a theory". In: *Research Policy*. 47 (1), S. 169–179, doi: 10.1016/j.respol.2017.10.007.

Zhan, Mei (2009): *Other-worldly: making Chinese medicine through transnational frames*. Durham, NC: Duke University Press.

https://doi.org/10.5771/9783748910220 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY